

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

29



(11)

EP 0 538 194 B1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des
Hinweises auf die Patenterteilung:
04.06.1997 Patentblatt 1997/23

(51) Int Cl.⁶: C07H 21/00, A61K 31/70,
C07H 19/04, C07H 19/073,
C07H 19/173

(21) Anmeldenummer: 92810769.7

(22) Anmeldetag: 08.10.1992

(54) **Bicyclische Nukleoside, Oligonukleotide, Verfahren zu deren Herstellung und Zwischenprodukte**

Bicyclic nucleosides, oligonucleotides, their method of preparation and intermediates therein

Nucléosides et oligonucléosides bicycliques, leur procédé de préparation et leurs intermédiaires

(84) Benannte Vertragsstaaten:
BE CH DE ES FR GB IT LI NL SE

(30) Priorität: 17.10.1991 CH 3043/91

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
21.04.1993 Patentblatt 1993/16

(73) Patentinhaber: Novartis AG
4058 Basel (CH)

(72) Erfinder: Leumann, Christian, Dr.
CH-8053 Zürich (CH)

(56) Entgegenhaltungen:
WO-A-90/12014 WO-A-91/04983

- JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY. Bd. 32, 1967, EASTON US Seiten 3595 - 3603
J.D.FISSEKIS ET AL. 'Synthesis of
5-Hydroxyalkylpyrimidines from Lactones. III.
5-Dihydroxycyclopentylpyrimidines.'

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

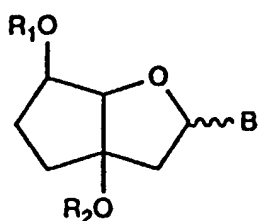
EP 0 538 194 B1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft Nukleoside mit einem Bicyclo-[3,3,0]-8-oxaoctangerüst, ein Verfahren zu deren Herstellung durch die Substitution einer anomeren Abgangsgruppe mit einer Nukleinbase aus der Thymin-, Adenin-, Purin- oder Cytosinreihe, Bicyclo-[3,3,0]-1,3,5-trihydroxy-8-oxa-octan und dessen geschützte Derivate als Zwischenprodukte, Oligonukleotide mit diesen Nukleosiden und die Verwendung der Nukleoside zur Herstellung von Oligonukleotiden mit gleichen oder verschiedenen Nukleosideinheiten im Molekül.

Nukleoside und Oligonukleotide haben als antivirale Wirkstoffe und wegen ihrer Fähigkeit zur Wechselwirkung mit Nukleinsäuren und der damit verbundenen biologischen Aktivität breites Interesse gefunden, siehe zum Beispiel E. Uhlmann et al., Chemical Reviews, Vol. 90, Seiten 543 bis 584 (1990). Zur Bereitstellung von Nukleosiden mit neuen Eigenschaften oder zur Verbesserung der Wechselwirkung und Stabilität gegenüber Nukleasen sind die Zuckerreste der Nukleoside, zum Beispiel Furanosen, in unterschiedlicher Weise derivatisiert worden, siehe zum Beispiel V. E. Marquez et al., Medicinal Research Reviews, Vol. 6, Seiten 1-40 (1986). Bicyclische Furanosederivate sind für diesen Zweck noch nicht bekannt geworden.

Ein Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I in Form ihrer Racemate oder Enantiomeren,



(I),

worin R_1 und R_2 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe stehen und B einen Purin- oder Pyrimidinrest oder ein Analoges davon bedeutet.

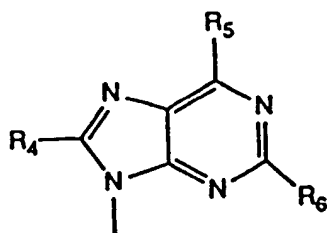
Schutzgruppen und Verfahren zur Derivatisierung der Hydroxylgruppen mit solchen Schutzgruppen sind in der Zuckerchemie allgemein bekannt. Beispiele für solche Schutzgruppen sind: lineares oder verzweigtes C_1-C_8 -, besonders C_1-C_4 -Alkyl, zum Beispiel Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl, n-, i- und t-Butyl; C_7-C_{12} -Aralkyl, zum Beispiel Benzyl, Methylbenzyl, Dimethylbenzyl, Methoxybenzyl, Dimethoxybenzyl, Brombenzyl; Diphenylmethyl, Di(methylphenyl)methyl, Di(dimethylphenyl)methyl, Di(methoxyphenyl)methyl, Di(dimethoxyphenyl)methyl, Trityl, Tri(methylphenyl)methyl, Tri(dimethylphenyl)methyl, Tri(methoxyphenyl)methyl, Tri(dimethoxyphenyl)methyl; Triphenylsilyl, Alkyldiphenylsilyl, Dialkylphenylsilyl und Trialkylsilyl mit 1 bis 20, bevorzugt 1 bis 12 und besonders bevorzugt 1 bis 8 C-Atomen in den Alkylgruppen, zum Beispiel Trimethylsilyl, Triethylsilyl, Tri-n-propylsilyl, i-Propyl-dimethylsilyl, t-Butyl-dimethylsilyl, t-Butyl-diphenylsilyl, n-Octyl-dimethylsilyl, (1,1,2,2-Tetramethylethyl)-dimethylsilyl; C_2-C_{12} -, besonders C_2-C_8 -Acyl, wie zum Beispiel Acetyl, Propanoyl, Butanoyl, Pentanoyl, Hexanoyl, Benzoyl, Methylbenzoyl, Methoxybenzoyl, Chlorbenzoyl und Brombenzoyl; R_3-SO_2 -, worin R_3 C_1-C_{12} -Alkyl, besonders C_1-C_6 -Alkyl, C_5 - oder C_6 -Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, C_1-C_{12} - und besonders C_1-C_4 -Alkylphenyl, oder C_1-C_{12} - und besonders C_1-C_4 -Alkylbenzyl, oder Halogenphenyl oder Halogenbenzyl bedeutet, zum Beispiel Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Phenyl-, Benzyl-, p-Brom-, p-Methoxy- und p-Methylphenylsulfonyl; C_1-C_{12} -, bevorzugt C_1-C_8 -Alkoxycarbonyl, zum Beispiel Methoxy-, Ethoxy-, n- oder i-Propoxy- oder n-, i- oder t-Butoxycarbonyl, oder Phenylloxycarbonyl, Benzylloxycarbonyl, Methyl- oder Methoxy- oder Chlorphenylloxycarbonyl oder -benzylloxycarbonyl. Bei R_1 und R_2 in Formel I kann es sich um gleiche oder verschiedene Schutzgruppen handeln, wobei im allgemeinen gleiche Schutzgruppen bevorzugt sind.

In einer bevorzugten Ausführungsform sind die Verbindungen der Formel I solche, worin R_1 und R_2 unabhängig voneinander lineares oder verzweigtes C_1-C_4 -Alkyl, C_7-C_{12} -Aralkyl, Trialkylsilyl mit 1 bis 12 C-Atomen in den Alkylgruppen, C_2-C_8 -Acyl, R_3-SO_2 -, worin R_3 C_1-C_6 -Alkyl, Phenyl, Benzyl, C_1-C_4 -Alkylphenyl, C_1-C_4 -Alkylbenzyl, oder Halogenphenyl oder Halogenbenzyl bedeutet, oder C_1-C_8 -Alkoxycarbonyl, Phenoxycarbonyl oder Benzylloxycarbonyl darstellen.

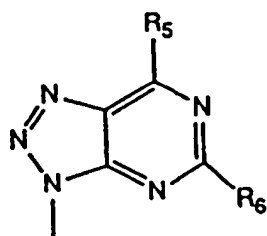
In einer besonders bevorzugten Ausführungsform stellen R_1 und R_2 Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl, n-, und t-Butyl; Benzyl, Methylbenzyl, Dimethylbenzyl, Methoxybenzyl, Dimethoxybenzyl, Brombenzyl; Diphenylmethyl, Di(methylphenyl)methyl, Di(dimethylphenyl)methyl, Di(methoxyphenyl)methyl, Di(dimethoxyphenyl)methyl, Trityl, Tri(methylphenyl)methyl, Tri(dimethylphenyl)methyl, Tri(methoxyphenyl)methyl, Tri(dimethoxyphenyl)methyl; Trimethylsilyl, Triethylsilyl, Tri-n-propylsilyl, i-Propyl-dimethylsilyl, t-Butyl-dimethylsilyl, t-Butyl-diphenylsilyl, n-Octyl-dimethylsilyl, (1,1,2,2-Tetramethylethyl)-dimethylsilyl; Acetyl, Propanoyl, Butanoyl, Pentanoyl, Hexanoyl, Benzoyl, Methylbenzoyl, Methoxybenzoyl, Chlorbenzoyl und Brombenzoyl; Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Phenyl-, Benzyl-, p-Brom-, p-Methoxy- und p-Methylphenylsulfonyl; Methoxy-, Ethoxy-, n- oder i-Propoxy- oder n-, i- oder t-Butoxycarbonyl, oder Phenylloxycarbonyl,

Benzyloxycarbonyl, Methyl- oder Methoxy- oder Chlorphenyloxycarbonyl oder -benzyloxycarbonyl dar.

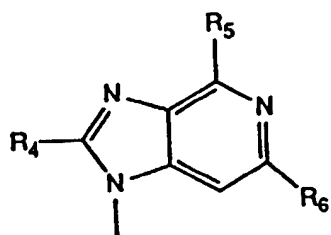
Wenn B einen Purinrest oder ein Analoges davon darstellt, so kann es sich um Reste der Formeln II, IIa, IIb, IIc, IIId oder IIe handeln,



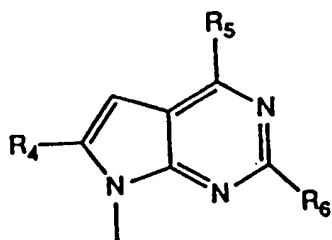
(II),



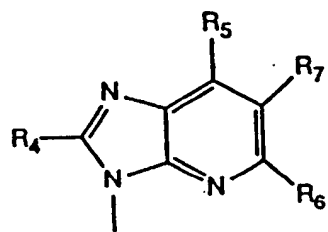
(IIa),



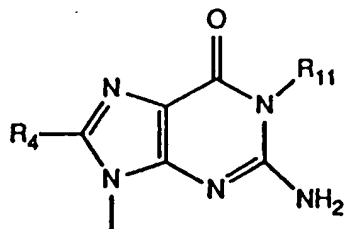
(IIb),



(IIc),



(IIId),



(IIc),

worin R_4 für H, Cl, Br oder OH steht, und R_5 , R_6 und R_7 unabhängig voneinander H, OH, SH, NH_2 , $NHNH_2$, $NHOH$, $NHOAlkyl$ mit 1 bis 12 C-Atomen, F, Cl, Br, Alkyl oder Hydroxyalkyl oder Aminoalkyl oder Alkoxy oder Alkylthio mit 1 bis 12 C-Atomen, wobei die Hydroxyl- und Aminogruppen unsubstituiert oder mit einer Schutzgruppe substituiert sind, Phenyl, Benzyl, Primäramino mit 1 bis 20 C-Atomen oder Sekundäramino mit 2 bis 30 C-Atomen bedeuten, und R_{11} H oder C_1 - C_4 -Alkyl darstellt.

Geeignete Schutzgruppen sind zuvor erwähnt worden. Bevorzugte Schutzgruppen sind C_1 - C_8 -Acylgruppen, wie zum Beispiel Acetyl, Propionyl, Butyryl und Benzoyl. R_{11} steht bevorzugt für H oder Methyl.

Das Primäramino enthält bevorzugt 1 bis 12 und besonders bevorzugt 1 bis 6 C-Atome, und das Sekundäramino bevorzugt 2 bis 12 und besonders bevorzugt 2 bis 6 C-Atome.

Einige Beispiele für Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Hydroxyalkyl und Aminoalkyl, die bevorzugt 1 bis 6 C-Atome enthalten, sind Methyl, Ethyl und die Isomeren von Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, Undecyl und Dodecyl, sowie entsprechende Alkoxy-, Alkylthio-, Hydroxyalkyl- und Aminoalkylreste. Das Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Hydroxyalkyl und Aminoalkyl enthält besonders bevorzugt 1 bis 4 C-Atome. Bevorzugte Alkyl-, Alkoxy-, Alkylthio-, Hydroxyalkyl- und Aminoalkylreste sind Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl, n-, i- und t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Methylthio und Ethylthio, Aminomethyl, Aminoethyl, Hydroxymethyl und Hydroxyethyl.

Bei dem Primäramino und Sekundäramino kann es sich zum Beispiel um Reste der Formel R_8R_9N handeln, worin R_8 für H steht oder unabhängig die Bedeutung von R_9 hat, und R_9 C_1 - C_{20} -, bevorzugt C_1 - C_{12} - und besonders bevorzugt C_1 - C_6 -Alkyl, -Aminoalkyl, -Hydroxyalkyl; Carboxyalkyl oder Carbalkoxyalkyl, wobei die Carbalkoxygruppe 2 bis 8 C-Atome enthält und die Alkylgruppe 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 C-Atome; C_2 - C_{20} -, bevorzugt C_2 - C_{12} - und besonders bevorzugt C_2 - C_6 -Alkenyl; Phenyl, Mono- oder Di- $(C_1$ - C_4 -Alkyl- oder -Alkoxy)phenyl, Benzyl, Mono- oder Di- $(C_1$ - C_4 -Alkyl- oder -Alkoxy)benzyl; oder 1,2-, 1,3- oder 1,4-Imidazolyl- C_1 - C_6 -Alkyl darstellt, oder R_8 und R_9 zusammen Tetra- oder Pentamethylen, 3-Oxa-1,5-pentyl, $-CH_2-NR_{10}-CH_2CH_2-$ oder $-CH_2CH_2-NR_{10}-CH_2CH_2-$ darstellen, worin R_{10} für H oder C_1 - C_4 -Alkyl steht. Die Aminogruppe im Aminoalkyl kann mit ein oder zwei C_1 - C_4 -Alkyl oder -Hydroxyalkylgruppen substituiert sein. Die Hydroxylgruppe im Hydroxyalkyl kann mit C_1 - C_4 -Alkyl verethert sein.

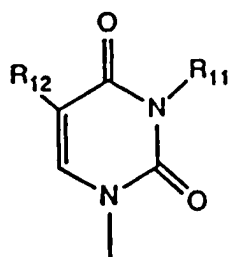
Beispiele für Alkyl sind zuvor angegeben worden. Beispiele für Aminoalkyl sind Aminomethyl, Aminoethyl, 1-Aminoprop-2-yl oder -3-yl, 1-Amino-but-2-yl oder -3-yl oder -4-yl, N-Methyl- oder N,N-Dimethyl- oder N-Ethyl- oder N,N-Diethyl- oder N-2-Hydroxyethyl- oder N,N-Di-2-hydroxyethylaminomethyl oder -aminoethyl oder -aminopropyl oder -aminobutyl. Beispiele für Hydroxyalkyl sind Hydroxymethyl, 1-Hydroxy-eth-2-yl, 1-Hydroxy-prop-2- oder -3-yl, 1-Hydroxy-but-2-yl, -3-yl oder -4-yl. Beispiele für Carboxyalkyl sind Carboxymethyl, Carboxyethyl, Carboxypropyl und Carboxybutyl, und Beispiele für Carbalkoxyalkyl sind diese mit Methyl oder Ethyl veresterten Carboxyalkylgruppen. Beispiele für Alkenyl sind Allyl, But-1-en-3-yl oder -4-yl, Pent-3- oder 4-en-1-yl oder -2-yl, Hex-3- oder -4- oder -5-en-1-yl oder -2-yl. Beispiele für Alkyl- und Alkoxyphenyl beziehungsweise -benzyl sind Methylphenyl, Dimethylphenyl, Ethylphenyl, Diethylphenyl, Methylbenzyl, Dimethylbenzyl, Ethylbenzyl, Diethylbenzyl, Methoxyphenyl, Dimethoxyphenyl, Ethoxyphenyl, Diethoxyphenyl, Methoxybenzyl, Dimethoxybenzyl, Ethoxybenzyl, Diethoxybenzyl. Beispiele für Imidazolylalkyl, in dem die Alkylgruppe bevorzugt 2 bis 4 C-Atome enthält, sind 1,2-, 1,3- oder 1,4-Imidazolylethyl oder -n-propyl oder -n-butyl. R_{10} stellt bevorzugt H, Methyl oder Ethyl dar.

Bevorzugte Beispiele für Primäramino und Sekundäramino sind Methyl-, Ethyl-, Dimethyl-, Diethyl-, Allyl-, Mono- oder Di-(1-hydroxy-eth-2-yl)-, Phenyl- und Benzylamino, Acetylamino und Benzoylamino.

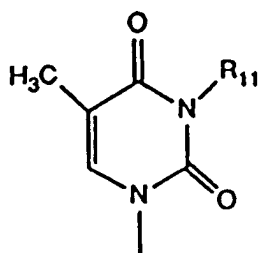
In einer bevorzugten Ausführungsform stellt R_4 Wasserstoff dar. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform stellt R_7 Wasserstoff dar. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform bedeuten R_5 und R_6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, SH, NH_2 , $NHOH$, $NHNH_2$, Methylamino, Dimethylamino, Benzoylamino, Methoxy, Ethoxy und Methylthio.

Einige Beispiele für Analoge der Purinreihe sind neben Purin Adenin, N-Methyladenin, N-Benzyladenin, 2-Methyladenin, 2-Methylthioadenin, 2-Aminoadenin, 3-Carbaadenin, 7-Carbaadenin, 1-Carbaadenin, 6-Hydroxypurin, 2-Amino-6-chlorpurin, 2-Amino-6-methylthiopurin, 2-Amino-6-hydroxypurin, 3-Carba-6-chlorpurin, Guanin, 2-Methylguanin. Besonders bevorzugt sind Adenin, 2-Aminoadenin und Guanin.

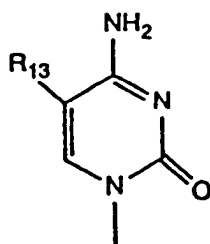
Wenn B in Formel I einen analogen Pyrimidinrest darstellt, so handelt es sich bevorzugt um Uracil-, Thymin- und Cytosinreste der Formeln III, IIIa und IIIb,



(III),



(IIIa)



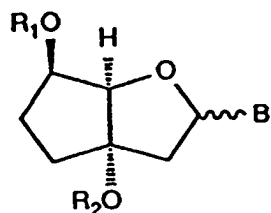
(IIIb),

worin R_{11} H oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeutet, und R_{12} und R_{13} unabhängig voneinander die zuvor für R_5 angegebene Bedeutung haben, einschliesslich der Bevorzugungen, und die Wasserstoffatome der NH_2 -Gruppe in Formel IIIb mit C_1 - C_6 -Alkyl oder Benzoyl substituiert sein können, sowie die Dihydroderivate der Reste der Formeln III, IIIa und IIIb. Bevorzugt stellt R_{12} H, C_1 - C_6 -Alkyl oder Hydroxyalkyl, F, Cl, Br, NH_2 , Benzoylamino, Mono- oder Di- C_1 - C_6 -alkylamino dar und R_{13} stellt bevorzugt H, C_1 - C_6 -Alkyl oder -Alkoxy oder -Hydroxyalkyl, F, Cl, Br, NH_2 , Benzoylamino, Mono- oder Di- C_1 - C_6 -alkylamino dar.

R_{11} steht bevorzugt für H oder Methyl. R_{12} bedeutet bevorzugt H, F, Cl, Br, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$ oder C_1 - C_4 -Alkyl. R_{13} stellt bevorzugt H, C_1 - C_4 -Alkyl, besonders Methyl, oder NH_2 , $NHCH_3$ oder $(CH_3)_2N$ dar.

Einige Beispiele für Pyrimidinanaloga sind Uracil, Thymin, Cytosin, 5-Fluoruracil, 5-Chloruracil, 5-Bromuracil, Dihydrouracil, Pseudouracil, 1-Methylpseudouracil, 5-Methyluracil, 3-Methylcytosin und 5-Methylcytosin.

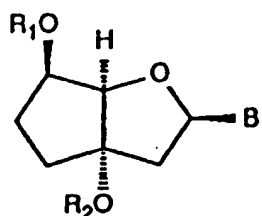
In einer bevorzugten Ausführungsform entsprechen die Verbindungen der Formel I den α - und β -Anomeren der Formel IV



(IV),

worin R_1 , R_2 und B die zuvor angegebenen Bedeutungen haben, einschliesslich der Bevorzugungen.

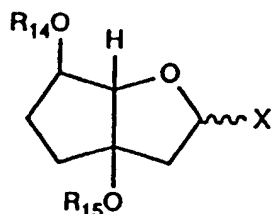
In einer besonders bevorzugten Ausführungsform entsprechen die Verbindungen der Formel IV den β -Anomeren der Formel (IVa)



(IVa),

worin R_1 , R_2 und B die zuvor angegebenen Bedeutungen haben, einschliesslich der Bevorzügungen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine Verbindung der Formel V in Form ihrer Racemate oder Enantiomeren



(V),

worin R_{14} und R_{15} für gleiche oder verschiedene Schutzgruppen stehen und X eine Abgangsgruppe bedeutet, mit einem Purin, Purinanalogen oder Pyrimidinanalogen umgesetzt und anschliessend gegebenenfalls die Schutzgruppen entfernt.

Schutzgruppen sind zuvor erwähnt worden. Abgangsgruppen sind in der Zuckerchemie allgemein bekannt. Es kann sich zum Beispiel um Halogen, besonders F, Cl, Br oder I, um C_1 - C_6 - und bevorzugt C_1 - C_4 -Alkoxy, besonders Methoxy oder Ethoxy, um C_1 - C_2 -Acyloxy wie zum Beispiel Acetyloxy, Propionyloxy, Butyroyloxy, Mono- oder Di- oder Trichloracetyloxy oder -fluoracetyloxy, Benzoyloxy und Chlorbenzoyloxy, oder um $R_{16}SO_3$, worin R_{16} C_1 - C_6 -Alkyl oder -Halogenalkyl, oder um unsubstituiertes oder mit ein bis drei Halogen (F, Cl und Br), C_1 - C_4 -Alkyl oder -Alkoxy substituiertes Phenyl oder Benzyl handeln. Beispiele für Halogenalkyl sind Mono- oder Di- oder Trichlormethyl oder -fluormethyl, 1,1,1-Trichlor- oder -Trifluormethyl und Pentafluorethyl. Beispiele für substituiertes Phenyl und Benzyl sind Methyl-, Dimethyl-, Methoxy-, Dimethoxy-, Mono- und Dichlor- und Mono- und Dibrom- und Mono- und Difluorphenyl und -benzyl. Die Schutz- und Abgangsgruppen können identisch sein, besonders im Fall von Acylresten.

Die Reaktion kann bei Temperaturen von -20 bis 150 °C, bevorzugt 0 bis 100 °C durchgeführt werden.

Im allgemeinen verwendet man ein Lösungsmittel, das bevorzugt aprotisch ist, und noch bevorzugter auch dipolar. Beispiele für Lösungsmittel, die alleine oder als Mischung von mindestens zwei Lösungsmitteln eingesetzt werden können, sind Ether (Dibutylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Diethylenglykoldimethylether, Ethylenglykoldimethyl- oder -di-ethylether, Diethylenglykoldiethylether, Triethylenglykoldimethylether), halogenierte Kohlenwasserstoffe (Methylenchlorid, Chloroform, 1,2-Dichlorethan, 1,1,1-Trichlorethan, 1,1,2,2-Tetrachlorethan), Carbonsäureester und Lactone (Essigsäureethylester, Propionsäuremethylester, Benzoesäureethylester, 2-Methoxyethylacetat, γ -Butyrolacton, δ -Valerolacton, Pivalolacton), Carbonsäureamide und Lactame (N,N-Dimethylformamid, N,N-Diethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, Tetramethylhamstoff, Hexamethylphosphorsäuretriamid, γ -Butyrolactam, ϵ -Caprolactam, N-Methylpyrrolidon, N-Acetylpyrrolidon, N-Methylcaprolactam), Sulfoxide (Dimethylsulfoxid), Sulfone (Dimethylsulfon, Diethylsulfon, Trimethylsulfon, Tetramethylsulfon), tertiäre Amine (Triethylamin, N-Methylpiperidin, N-Methylmorpholin), aromatische Kohlenwasserstoffe wie zum Beispiel Benzol oder substituierte Benzole (Chlorbenzol, o-Dichlorbenzol, 1,2,4-Trichlorbenzol, Nitrobenzol, Toluol, Xylol) und Nitrile (Acetonitril, Propionitril, Benzonitril, Phenylacetonitril), sowie aliphatische oder cycloaliphatische Kohlenwasserstoffe (Pentan, Petrolether, Hexan, Cyclohexan und Methylcyclohexan).

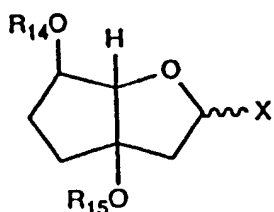
Bevorzugte Lösungsmittel sind halogenierte aliphatische Kohlenwasserstoffe, aromatische Kohlenwasserstoffe, Ether und Nitrile, zum Beispiel Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Acetonitril, Diethylether, Dibutylether, Tetrahydrofuran und Dioxan.

Die Reaktion wird bevorzugt in Gegenwart von Mitteln durchgeführt, die die reaktive NH-Gruppe aktivieren. Solche Mittel sind zum Beispiel anorganische Basen (NaOH, KOH, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , $NaHCO_3$ und $KHCO_3$ sowie Alkalimetallalkolate wie zum Beispiel $NaOCH_3$ oder $NaOC_4H_9$) oder N,O-silylierte Carbonsäureamide [N,O-Bis-(trimethylsilyl)-

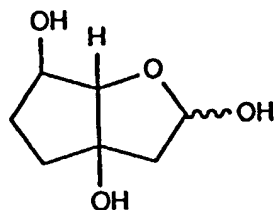
acetamid], Disilazane (Hexamethyldisilazan), Chlorsilane (Trimethylchlorsilan) und Silyl-trifluormethansulfonate (Trimethylsilyl-trifluormethansulfonat), die alleine oder in Mischung eingesetzt oder zusammen mit Lewisäuren wie zum Beispiel BF_3 , SbF_3 , SbCl_5 , TiCl_4 oder SnCl_4 eingesetzt werden können. Ferner ist es möglich, die reaktive NH-Gruppe mit Hilfe von zum Beispiel Alkalimetallhydriden oder Lithiumalkylverbindungen (zum Beispiel LiH , NaH , KH , LiCH_3 oder LiC_4H_9) zu metallieren.

Im einzelnen kann die Reaktion so durchgeführt werden, dass man eine Base B in einem Lösungsmittel vorlegt, die aktivierenden Mittel zugibt, und dann das Gemisch mit einer Verbindung der Formel V versetzt und danach ausreagieren lässt. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches zur Isolierung der Verbindungen der Formel I erfolgt dann in an sich bekannter Weise, wobei zur Herstellung von reinen Isomeren, besonders der α - und β -Anomeren, chromatographische Methoden angewendet werden können. Die Enantiomeren, zum Beispiel solche der Formel IV, sind erhältlich durch die Verwendung entsprechender Enantiomere der Formel V. Bei der Reaktion wird in der Regel ein Gemisch der α - und β -Anomeren erhalten.

Die Verbindungen der Formel V sind neu und stellen zusammen mit den Vorprodukten, worin R_{14} und R_{15} für H stehen und X OH bedeutet, einen weiteren Gegenstand der Erfindung dar. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind somit Verbindungen der Formeln V und Va in Form ihrer Racemate oder Enantiomeren,



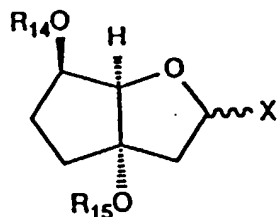
(V),



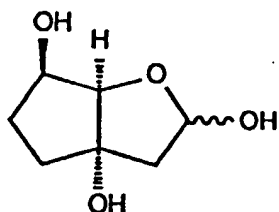
(Va),

worin R_{14} und R_{15} für gleiche oder verschiedene Schutzgruppen stehen und X eine Abgangsgruppe bedeutet. Schutz- und Abgangsgruppen sind zuvor erwähnt worden. Eine bevorzugte Abgangsgruppe ist $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{O}$.

In einer bevorzugten Ausführungsform entsprechen die Verbindungen der Formeln V und Va den Enantiomeren der Formeln VI und VIa



(VI),

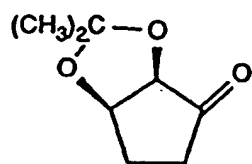


(VIa),

worin R_{14} , R_{15} und X die zuvor angegebenen Bedeutungen haben.

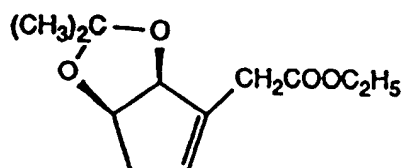
Die Verbindungen der Formeln V, Va, VI und VIa können zum Beispiel nach dem folgenden neuen Verfahren hergestellt werden, das einen weiteren Gegenstand der Erfindung darstellt.

Man setzt das von F. G. Cocu et al. in *Helv. Chim. Acta* 55, Seite 2838 (1972) beschriebene (\pm)-Cis-2,3-(2',2'-Isopropylidioxyl)-cyclopentan-1-on der Formel A



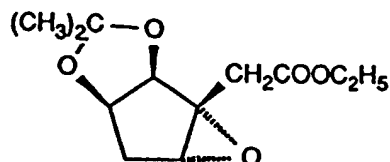
(A)

in einem Lösungsmittel wie zum Beispiel Tetrahydrofuran in Gegenwart von etwa 2 Äquivalenten Azabicycloalkenen (zum Beispiel 1,5,7-Triaza-bicyclo-[4,4,0]-dec-5-en) bei Raumtemperatur mit einem β -Alkoxycarbonyl-ethylphosphonsäureester (zum Beispiel β -Ethoxycarbonyl-ethylphosphonsäurediethylester) zu einem (\pm)-Cis-2,3-(2',2'-Isopropylidioxyl)-cyclopent-5-en umsetzt, zum Beispiel der Formel B



(B).

Das Cyclopentenderivat wird dann epoxidiert, zum Beispiel mit Persäuren oder H_2O_2 , zweckmässig bei Raumtemperatur oder unter Eiskühlung in einem halogenierten Kohlenwasserstoff als Lösungsmittel. Hierbei wird überwiegend das entsprechende (\pm)-Exoepoxid des Cyclopentenderivats gebildet, zum Beispiel der Formel C



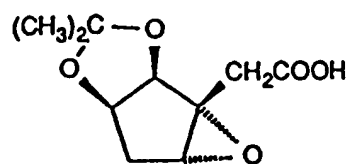
(C),

das nur geringe Anteile des Endoepoxids enthält, welches leicht abgetrennt werden kann.

Das (\pm)-Exoepoxid kann direkt durch Hydrierung der Carbonsäureestergruppe zur primären Alkoholgruppe und gleichzeitiger Hydrierung der Epoxidgruppe weiterverarbeitet werden, wobei man Racemate erhält. Das Racemat des Exoepoxids kann aber auch vor der Hydrierung in die (+)- und (-)-Enantiomeren aufgetrennt werden. So sind neben den Nukleosidracematen auch (-)-Enantiomere der natürlichen und (+)-Enantiomere der unnatürlichen Reihe zugänglich. Die Hydrierung wird hierbei in an sich bekannter Weise durchgeführt, zum Beispiel mit LiH , NaH , AlH_3 , BH_3 , $LiBH_4$, $LiAlH_4$, Di-n-butylaluminiumhydrid oder auch katalytisch mit Wasserstoff.

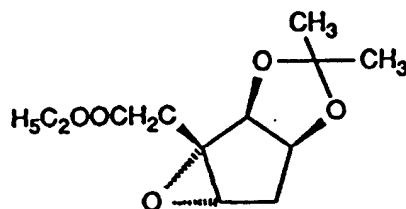
Die Trennung des Racemats gelingt in einfacher Weise und in hohen Ausbeuten durch eine partielle Hydrolyse der Carbonsäureestergruppe mit Alkalimetallhydroxiden, zum Beispiel $NaOH$, in Gegenwart von Schweineleberesterase

(EC 3.1.1.1) und NaH_2PO_4 -Puffer in wässriger Phase. Hierbei wird ein Gemisch aus einer Carbonsäure der Formel D



(D)

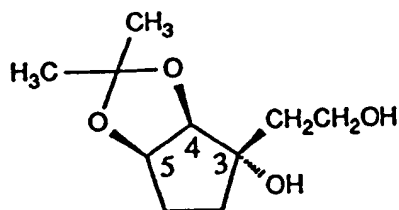
beziehungsweise eines Alkalimetallsalzes davon und eines Carbonsäureesters zum Beispiel der Formel E



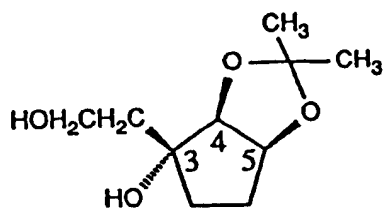
(E)

gebildet, aus dem der Ester durch Extraktion mit einem organischen Lösungsmittel, zum Beispiel Diethylether, leicht abgetrennt werden kann.

Die bei der Hydrierung erhaltenen Racemate beziehungsweise die (-)-Enantiomeren (3S,4R,5S-Konfiguration) der Formel F und (+)-Enantiomeren (3R,4S,5S-Konfiguration) der Formel G,

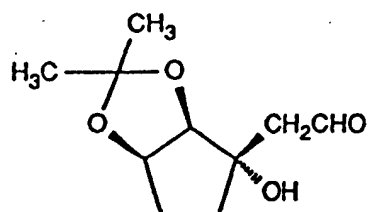


(F),

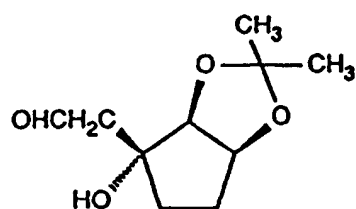


(G),

werden mit spezifischen Oxidationsmitteln, zum Beispiel 1,1,1-Triacetyloxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on (Dess-Martin-Reagenz), zu den Aldehyden der Formeln H oder J oder des Racemats oxidiert,



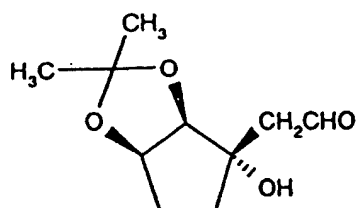
(H),



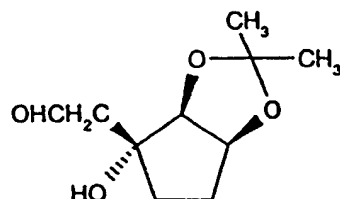
(J),

die in Gegenwart von wässrigen Säuren oder sauren Ionenaustauschern in Gegenwart von Wasser zu den Verbindungen der Formeln Va oder Vla hydrolysiert und cyclisiert werden.

Somit ist ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel Va oder der Formel Vla, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel H oder der Formel J oder das Racemat



(H),



(J),

in Gegenwart von wässrigen Säuren oder sauren Ionenaustauschern in Gegenwart von Wasser hydrolysiert und cyclisiert wird.

Die Verbindungen der Formeln Va und Vla können nach in der Zuckerchemie allgemein bekannten Methoden in die Verbindungen der Formeln V oder VI übergeführt werden, indem man zunächst die anomere Hydroxylgruppe durch eine Abgangsgruppe X ersetzt und dann die Schutzgruppen R₁₄ und R₁₅ einführt. Wenn die Abgangsgruppe und die Schutzgruppen identisch sind, kann die Einführung der Gruppen in einem Verfahrensschritt erfolgen.

Somit ist ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel V oder der Formel VI, dadurch gekennzeichnet, dass bei einer Verbindung der Formel Va oder der Formel Vla die anomere Hydroxylgruppe durch eine Abgangsgruppe X ersetzt und die Schutzgruppen R₁₄ und R₁₅ eingeführt

werden.

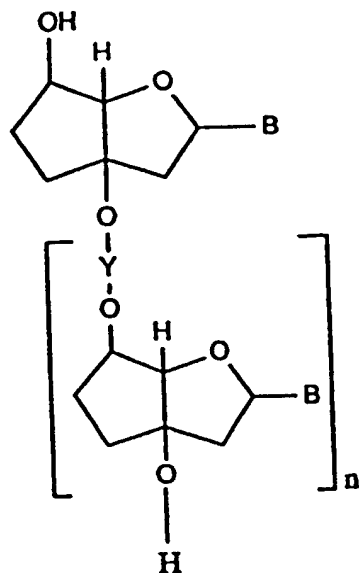
Die Verbindungen der Formeln V und VI können zum Beispiel mittels chromatographischer Methoden in die α - und β -Isomeren getrennt werden. Da bei der Umsetzung mit den Basen B wieder Gemische der α - und β -Formen gebildet werden, ist es zweckmässig, diese Trennung erst mit den Verbindungen der Formel I beziehungsweise IV durchzuführen. Die Trennbarkeit kann durch Entschützen und die Einführung anderer Schutzgruppen verbessert werden.

Die Verbindungen der Formeln I, IV oder IVa werden vor deren Weiterverarbeitung beziehungsweise zu deren Verwendung als pharmazeutische Wirkstoffe in bekannter Weise entschützt, wobei man Verbindungen erhält, in denen R_1 und R_2 Wasserstoff bedeutet. Aus diesen Verbindungen können Oligonukleotide aufgebaut werden, die auf Grund ihrer Wechselwirkung mit Nukleinsäuren wertvolle biologische Aktivitäten aufweisen, und als pharmazeutische Wirkstoffe oder als Diagnostika verwendet werden können.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen der Formel I in Form von Racematen oder Enantiomeren zur Herstellung von Oligonukleotiden, die gleiche oder verschiedene Monomereinheiten von Verbindungen der Formel I oder Mono- mereinheiten von anderen Nukleosiden enthalten, wobei die Oligonukleotide 2 bis 200 Monomereinheiten enthalten. Bevorzugt enthalten die Oligonukleotide 2 bis 100, besonders bevorzugt 2 bis 50, und insbesondere bevorzugt 2 bis 20 Monomereinheiten. Bevorzugt sind gleiche oder verschiedene und besonders gleiche Monomereinheiten von Verbindungen der Formel I.

Somit ist ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemässen Oligonukleotides der Formeln VII, VIIa oder VIIb, dadurch gekennzeichnet, dass eine erfindungsgemässe Verbindung der Formel I, IV oder IVa bei der Oligonukleotidsynthese eingesetzt wird. Bevorzugt weist das Oligonukleotid dabei 2 bis 100 Monomereinheiten, besonders bevorzugt 2 bis 50 Monomereinheiten, und insbesondere 2 bis 20 Monomereinheiten auf.

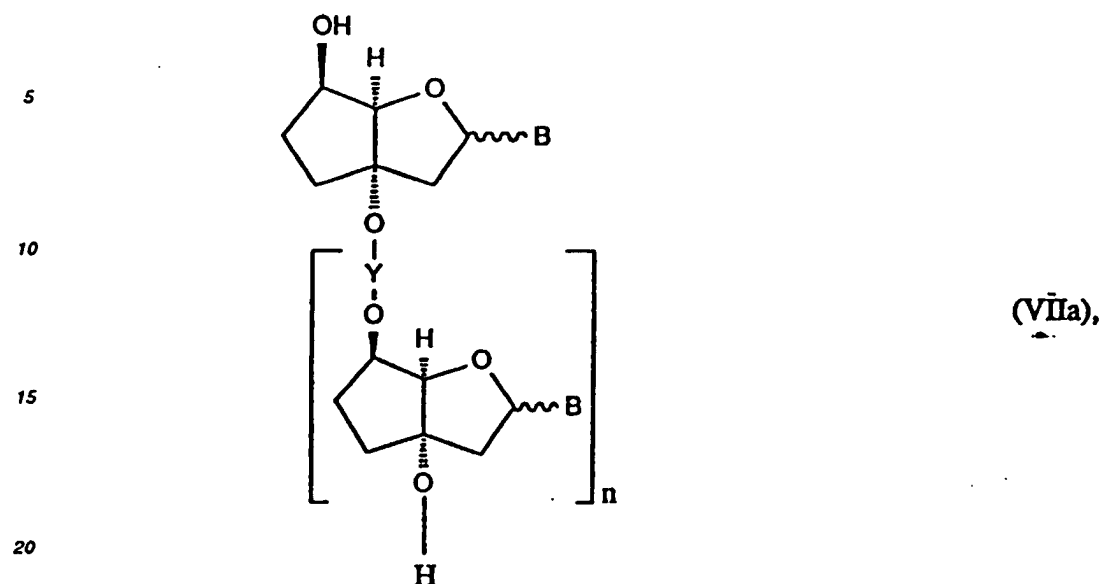
Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Oligonukleotide der Formel VII



(VII),

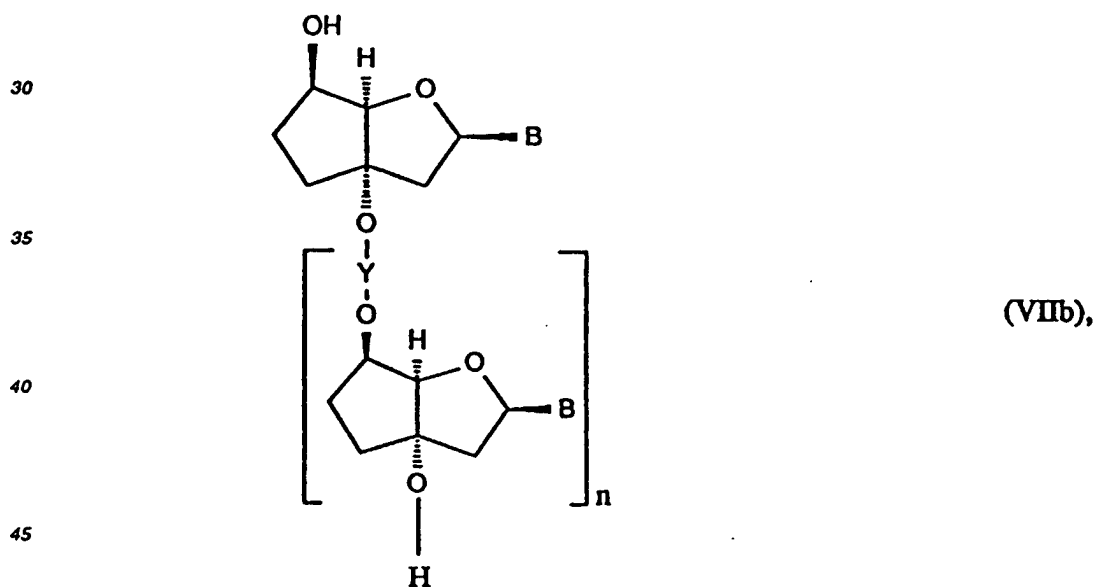
worin B einen Purin- oder Pyrimidinrest oder ein Analoges davon bedeuten, n für eine Zahl von 2 bis 200 steht und Y für eine Nukleotid-Brückengruppe steht. Für B gelten die zuvor für Verbindungen der Formel I angegebenen Bevorzugen und Beispiele. Eine bevorzugte Brückengruppe ist die in natürlichen Oligonukleotiden vorkommende Gruppe $-P(O)O^-$. Beispiele für weitere Brückengruppen sind $-P(O)S^-$, $-P(S)S^-$, $-P(O)R_{17}$, $-P(O)OR_{18}$, $P(O)NR_{19}R_{20}$, $-CO-$ oder $-CON(R_{18})_2$, worin R_{17} H oder C_1-C_6 -Alkyl darstellt und R_{18} C_1-C_6 -Alkyl bedeutet und R_{19} und R_{20} unabhängig voneinander die Bedeutung von R_{17} haben. In Formel VII steht n bevorzugt für eine Zahl von 2 bis 100, besonders bevorzugt für eine Zahl von 2 bis 50 und insbesondere bevorzugt für eine Zahl von 2 bis 20.

In einer bevorzugten Ausführungsform entsprechen die erfindungsgemässen Oligonukleotide der Formel VIIa



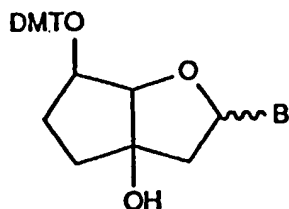
worin B, Y und n die zuvor angegebenen Bedeutungen haben, einschliesslich der Bevorzugungen.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform entsprechen die erfindungsgemässen Oligonukleotide der Formel VIIb



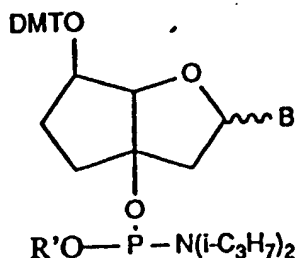
worin B, Y und n die zuvor angegebenen Bedeutungen haben, einschliesslich der Bevorzugungen. Besonders bevorzugt sind solche Oligonukleotide der Formel VIIb, worin B 9-Adenyl und n 10 bedeuten, oder B Cytosyl und n 6 darstellt, oder B für Thymidyl und n für 10 stehen.

Die Herstellung der erfindungsgemässen Oligonukleotide kann in an sich bekannter Weise nach verschiedenen Verfahren in gegebenenfalls automatisierten und zusammen mit Verfahrensvorschriften käuflichen DNA-Synthesizern erfolgen. Im Falle der Brückengruppe $-P(O)O^-$ kann zum Beispiel das Phosphotriesterverfahren, das Phosphittriesterverfahren oder das H-Phosphonatverfahren angewendet werden, die dem Fachmann geläufig sind. Beim Phosphittriesterverfahren kann man zum Beispiel so vorgehen, dass man die Nukleoside der Formel I, worin R_1 und R_2 je H bedeuten, in Form Ihrer Racemate oder Enantiomeren mit einem Schutzgruppenreagenz, zum Beispiel 4,4'-Dimethoxytriphenylmethyl-trifluormethylsulfonat (abgekürzt DMT-Triflat) zu einem Nukleosid der Formel K



(K)

umsetzt, und die Verbindung der Formel K mit Hilfe eines "linkers", zum Beispiel Bernsteinsäureanhydrid, an ein festes Trägermaterial bindet, zum Beispiel an Controlled Pore Glass (CPG), das langkettige Alkylaminogruppen enthält. In einem separaten Verfahren wird die Hydroxylgruppe der Verbindung der Formel K derivatisiert, zum Beispiel zu einem Phosphoramidit unter Verwendung von $[R'O(i\text{-Propyl}_2N)]\text{PCl}$ zu einer Verbindung der Formel L



(L)

umsetzt, wobei R' zum Beispiel Allyl oder β -Cyanoethyl darstellt.

Nach dem Abspalten der Schutzgruppe des an den Träger gebundenen Materials koppelt man unter Abspaltung von $-N(i\text{-C}_3\text{H}_7)_2$ mit der Verbindung der Formel I, blockiert eventuell vorhandene freie Hydroxylgruppen (capping) und oxidiert dann das gebildete Phosphit zum Phosphat. Nach dem Entschützen des Dimers wiederholt man den Reaktionszyklus mit der Verbindung L, bis man ein Oligomer mit der gewünschten Anzahl an Monomereinheiten synthetisiert hat, und löst das Produkt vom Trägermaterial ab.

Die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I, worin R_1 und R_2 je H bedeuten, weisen antivirale und antiproliferative Eigenschaften auf und können demgemäss als Arzneimittel Verwendung finden. Die erfindungsgemässen Oligonukleotide weisen eine erhöhte Stabilität gegenüber einem Abbau durch Nukleasen (zum Beispiel Enzyme) auf. Ferner wird eine sehr gute Paarung mit Nukleinsäuren, besonders doppelsträngigen Nukleinsäuren unter Ausbildung von stabilen Trippelhelices beobachtet. Die erfindungsgemässen Oligonukleotide eignen sich daher besonders für die Antisense-Technologie zur Inaktivierung von Nukleosidsequenzen in Nukleinsäuren (siehe EP-A-0 266 099, WO 87/07300 und WO 89/08146). Sie können zur Behandlung von Infektionen und Krankheiten zum Beispiel durch die Blockierung von bioaktiven Proteinen auf der Stufe der Nukleinsäuren (zum Beispiel Onkogene) eingesetzt werden. Die erfindungsgemässen Oligonukleotide eignen sich auch als Diagnostika und können als Sonden zum Nachweis von viralen Infektionen oder genetisch bedingten Krankheiten durch selektive Interaktion auf der Stufe von einzel- oder doppelsträngigen Nukleinsäuren verwendet werden ("gene probes"). Im besonderen - bedingt durch die erhöhte Stabilität gegenüber Nukleasen - ist eine diagnostische Anwendung nicht nur *in vitro* sondern auch *in vivo* (zum Beispiel Gewebeproben, Blutplasma und Blutserum) möglich. Solche Verwendungsmöglichkeiten sind zum Beispiel in der WO 91/06556 beschrieben.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft die Verwendung der erfindungsgemässen Oligonukleotide als Diagnostika zum Nachweis von viralen Infektionen oder genetisch bedingten Krankheiten.

Ein anderer Gegenstand der Erfindung betrifft auch die erfindungsgemässen Nukleoside der Formeln I, IV oder VIa oder der Oligonukleotide der Formeln VII, VIIa oder VIIb zur Anwendung in einem therapeutischen Verfahren zur Behandlung von Krankheiten bei Warmblütern einschliesslich des Menschen durch Inaktivierung von Nukleotidsequenzen im Körper. Die Dosierung bei Verabreichung an Warmblüter von etwa 70 kg Körpergewicht kann zum Beispiel 0,01 bis 1000 mg pro Tag betragen. Die Verabreichung erfolgt vorzugsweise in Form pharmazeutischer Präparate parenteral, zum Beispiel intravenös oder intraperitoneal.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft ein pharmazeutisches Präparat, enthaltend eine wirksame Menge eines Nukleosids der Formeln I, IV oder VIa oder eines Oligonukleotids der Formeln VII, VIIa oder VIIb alleine oder zusammen mit anderen Wirkstoffen, ein pharmazeutisches Trägermaterial vorzugsweise in einer signifikanten Menge und gegebenenfalls Hilfsstoffe.

Man kann die pharmakologisch wirksamen erfindungsgemässen Nukleoside und Oligonukleotide in Form von parenteral verabreichbaren Präparaten oder von Infusionslösungen verwenden. Solche Lösungen sind vorzugsweise isotonische wässrige Lösungen oder Suspensionen, wobei diese zum Beispiel bei lyophilisierten Präparaten, welche die Wirksubstanz allein oder zusammen mit einem Trägermaterial, zum Beispiel Mannit, enthalten, vor Gebrauch hergestellt werden können. Die pharmazeutischen Präparate können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe, zum Beispiel Konservier- Stabilisier-, Netz- und/oder Emulgiermittel, Löslichkeitsvermittler, Salze zur Regulierung des osmotischen Drucks und/oder Puffer enthalten. Die pharmazeutischen Präparate, die gewünschtenfalls weitere pharmakologisch wirksame Stoffe wie zum Beispiel Antibiotika enthalten können, werden in an sich bekannter Weise, zum Beispiel mittels konventioneller Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren, hergestellt, und enthalten etwa 0,1 % bis 90 %, insbesondere von etwa 0,5 % bis etwa 30 %, zum Beispiel 1 % bis 5 % Aktivstoff(e).

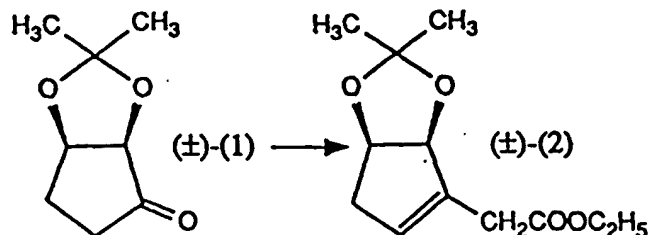
Somit ist ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemässen pharmazeutischen Präparates, dadurch gekennzeichnet, dass man eine wirksame Menge eines erfindungsgemässen Nukleosids der Formeln I, IV oder IVa oder eines erfindungsgemässen Oligonukleotids der Formeln VII, VIIa oder VIIb, alleine oder zusammen mit anderen Wirkstoffen, mit einem pharmazeutischen Trägermaterial und gegebenenfalls Hilfsstoffen versetzt.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung. Den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren liegt die Nummerierung der Kohlenstoffatome in den folgenden cyclischen Kohlenstoffgerüsten zu Grunde:



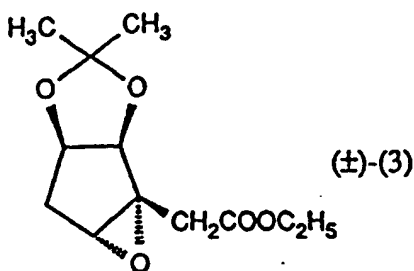
A) Herstellung von Zwischenprodukten

Beispiel A1:



Zu einer Lösung von 1,87 g (13,5 mmol) 1,5,7-Triaza-bicyclo[4.4.0]dec-5-en in 20 ml Methylenchlorid werden bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre 1,4 ml (7 mmol) Triethylphosphonoacetat und 1,0 g (6,4 mmol) der Verbindung (1) gelöst in 20 ml Methylenchlorid, thylenchlorid, gegeben. Nach 3 Stunden wird das Reaktionsgemisch mit 70 ml verdünnt und mit je 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung und Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene Oel wird an Silikagel chromatographiert (Hexan/Essigsäureethylester 3:1). Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Oel über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 1,3 g (90 %) der Verbindung (2) als farbloses Oel.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1,27 [t, $J=7,5$, $\text{H}_3\text{C-CH}_2$]; 1,36 und 1,38 [2s, 2 CH_3C]; 2,48 [dd, $J=1,0$, $J=17,8$, HC(6)] und 2,59 [dd, $J=5,4$, $J=17,8$, HC(6)]; 3,17 [d, $J=16,3$, $\text{H}_2\text{-C(2)}$]; 3,22 [d, $J=16,3$, $\text{H}_2\text{-C(2)}$]; 4,15 [q, $J=7,15$, $\text{H}_3\text{C-CH}_2$]; 4,75 [t, $J=5,5$, HC(5)]; 5,07 [d, $J=5,7$, HC(4)]; 5,61 [s, breit, HC(7)].

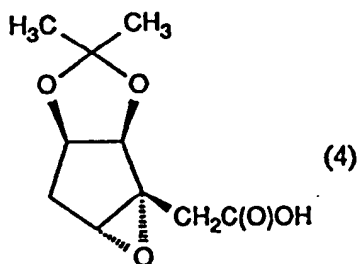
Beispiel A2:

15 Zu einer Lösung von 4,13 g (18,27 mmol) der Verbindung (2) in 200 ml Methylenchlorid werden bei 0°C 11,5 g (36,55 mmol) 3-Chlorperbenzoesäure, gelöst in 100 ml Methylenchlorid, innerhalb von 10 Minuten zugegeben. Nach 10 Minuten wird das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur während 4 Tagen weitergerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 200 ml 1M wässriger NaHCO₃ gestoppt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 150 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden

20 über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene Oel wird an Silikagel chromatographiert (Hexan/Essigsäureethylester 4:1). Nach Entfernung des Lösungsmittels und Trocknen am Hochvakuum erhält man 3,39 g (76 %) der Titelverbindung als farbloses Oel.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,28 [t, J=7,14 H₃C-CH₂]; 1,31 und 1,46 [2s, H₃C-CH₂]; 1,99 [dt, J_F=2,1, J_d=15,4, HC (6)]; 2,28 [dd, J=6,0, J=15,4, HC(6)]; 2,69 [d, J=16,2, HC(2)]; 3,08 [d, J=16,2, HC(2)]; 3,59 [s breit, HC(7)]; 4,18 [q, J=7,14, H₃C-CH₂]; 4,56 [m, (triplettoid), HC(5)]; 4,65 [d, J=6,0, HC(4)].

25

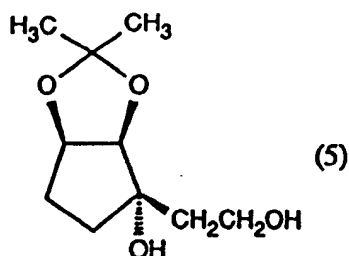
Beispiel A3:

40 Zu einer stark gerührten Emulsion von 10,1 g (41,3 mmol) der Verbindung (3) in 500 ml 0,1M Phosphat Puffer und 1,1 ml (11 mg Protein) Schweinsleber-Esterase (EC 3.1.1.1; FLUKA AG Buchs) wird 1M NaOH so zugegeben, dass der pH konstant bei 7,75 liegt. Nach Zugabe von 20 ml 1M NaOH (20 mmol) wird mit 2N NaOH auf pH 9,0 eingestellt und der nicht hydrolysierte Ester viermal mit je 250 ml Diethylether extrahiert. Die wässrige Phase wird dann mit 1M

45 HCl auf pH 2,0 gebracht, mit Natriumchlorid gesättigt und sechsmal mit je 250 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert, im Vakuum eingedampft und am Hochvakuum getrocknet. Man erhält 4,7 g (53 %) der Titelverbindung als farbloses Oel.

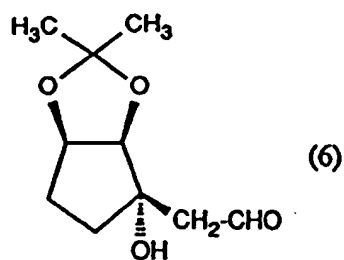
¹H-NMR (200 MHz, C₆D₆): u.a. 1,10 und 1,36 [2s, H₃C-C]; 1,71 dt, J_F=1, J_d=7,5, HC(6)]; 1,89 [dd, J=3, J=7,5, HC (6)]; 2,45 und 3,00 [2d, J=16,5, HC(2)]; 3,07 [s breit, HC(7)]; 4,24 [dt, J=1, J=3 HC(5)]; 4,63 [d, J=3, HC(4)].

50

Beispiel A4:

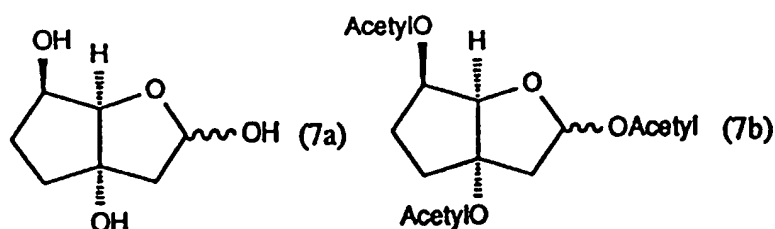
15 4,2 g (110,7 mmol) LiAlH_4 werden in 60 ml Diethylether unter Stickstoffatmosphäre suspendiert und bei -30°C während 20 Minuten mit 4,7 g (21,9 mmol) der Verbindung 4, gelöst in 80 ml Diethylether und 20 ml Methylenchlorid, versetzt. Nach vollständiger Zugabe wird das Kühlbad entfernt und 6 Stunden bei Rückflusstemperatur gerührt. Bei Raumtemperatur werden dann 20 ml Wasser und 10 ml 2M NaOH zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Cellite filtriert, der weisse Aluminatrückstand noch mit 400 ml Methylenchlorid gewaschen und die vereinigten Filtrate im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird an Silikagel chromatographiert (Hexan/Essigester 1:2). Nach dem Eindampfen und Trocknen am Hochvakuum erhält man 3,7 g (84 %) der Titelverbindung als erstarrendes Oel (72 % ee). Durch selektive Kristallisation des Racemates aus Hexan (80 ml/1 g Produkt) lassen sich 2,7 g (61 %) der Titelverbindung in der Mutterlauge in praktisch enantiomeren reiner Form anreichern (97 % ee).

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): 1,17 und 1,39 [2s, $\text{H}_3\text{C-C}$]; 1,54-1,59 [m, 1H]; 1,71-1,90 [m, 5H davon 1OH]; 2,01-2,10 [m 1H]; 3,59 und 3,81 [2s breit, $\text{HC}(1)$]; 4,24 [dd, $J=1,4$, $J=5,5$, $\text{HC}(4)$]; 4,68 [t, $J=5,3$, $\text{HC}(5)$]; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -47,0$ ($c=1,0$, Methanol).

Beispiel A5:

40 7,18 g (16,93 mmol) 1,1,1-tris(acetyloxy)-1,1-dihydro-1,2-benzodioxol-3(1H)-on ("Dess-Martin-Reagenz") werden in 68 ml Methylenchlorid (0,25M Lösung) vorgelegt und unter Argonatmosphäre bei Raumtemperatur mit 2,74 g (13,55 mmol) der Verbindung 5 in 54 ml Methylenchlorid (0,25M Lösung) während 5 Minuten versetzt. Nach 2 Stunden Rühren wird die milchigweisse Reaktionslösung in ein Gemisch von 50 ml wässriger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 %), 150 ml gesättigter wässriger NaHCO_3 und 150 ml Diethylether gegossen. Es wird 10 Minuten gerührt und dann die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 300 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in wenig Essigsäureethylester aufgenommen und über Silikagel filtriert (Essigsäureethylester). Eine Kugelrohrdestillation am Hochvakuum (0,026 bar, $72-75^\circ\text{C}$) liefert 1,78 g (66 %) der Titelverbindung als farbloses Oel.

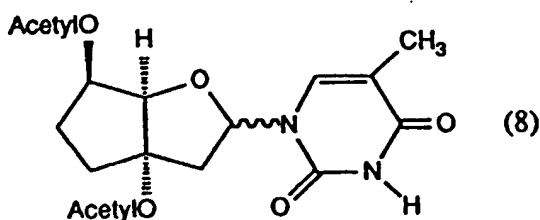
50 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6): 1,09 und 1,33 [2s, $\text{H}_3\text{C-C}$]; 1,51-1,62 [m, 2H]; 1,70-1,77 [m, 1H]; 1,85-1,98 [m, 1H]; 2,23 [dd, $J=0,9$, $J=18,0$, $\text{HC}(2)$]; 2,55 [dd, $J=1,0$, $J=18,0$, $\text{HC}(2)$]; 2,70 [s breit, OH]; 4,18 [dd, $J=1,3$, $J=5,5$, $\text{HC}(4)$]; 4,52 [t, $J=5,2$, $\text{HC}(5)$]; 9,33 [t, $J=1,0$ CHO].

Beispiel A6:

a) 1,64 g (8,19 mmol) der Verbindung 6, gelöst in 40 ml Wasser und 3,3 g Ionentauscherharz Amberlite® IR-120, werden 90 Minuten bei 55°C gerührt. Die Lösung wird filtriert und der Ionentauscher mit wenig Wasser nachgewaschen. Der pH des Filtrates wird mit gesättigter wässriger NaHCO₃ Lösung auf 8,0 eingestellt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum bis auf 2 ml eingedampft, der Rückstand in 20 ml Pyridin aufgenommen und bis zur Trockene eingedampft. Die als gelbliches Öl erhaltene Verbindung 7a wird direkt in der Stufe b verwendet.

b) Das gelbliche Öl wird in 25 ml Pyridin aufgenommen, bei 0°C mit 5,4 ml (57,13 mmol) Essigsäureanhydrid und 250 mg (2,05 mmol) 4-Dimethylaminopyridin versetzt. Nach dreistündigem Rühren des Reaktionsgemisches bei Raumtemperatur wird wieder auf 0°C gekühlt und die Reaktion durch Zugabe von 100 ml gesättigter wässriger NaHCO₃ gestoppt. Es wird dreimal mit je 150 ml Methylenchlorid extrahiert, die organische Phase abgetrennt, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird zweimal mit je 100 ml Toluol aufgenommen und zur Trockene eingedampft. Das gelbbraune Öl wird an Silikagel chromatographiert (Hexan/Essigester 2:1) und man erhält nach Entfernung des Lösungsmittels und Trocknen am Hochvakuum (2 Tage) 2,19 g (93 %) der Titelverbindung (7b) als leicht gelbliches Öl, das noch etwas Essigsäureethylester enthält.

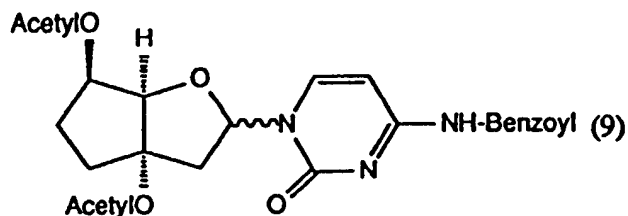
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 6,40 [d, J=5,0, 0,5H, HC(1)]; 6,34 [dd, J=2,2, J=5,3, 0,5H, HC(1)]; 5,10-5,05 [m, 0,5H, HC(5)]; 5,03-4,97 [m, 0,5H, HC(5)]; 4,79 [d, J=5,3, 0,5H, HC(4)]; 4,73 [d, J=5,8, 0,5H, HC(4)]; 2,67-1,73 [Signalhaufen 15H, darunter 2,09, 2,08, 2,063, 2,061, 2,05, 2,04 6s, H₃C-CO].

B) Herstellung von NukleosidenBeispiel B1:

1,25 g (9,91 mmol) Thymin werden in 100 ml Acetonitril unter Argonatmosphäre suspendiert und nacheinander bei 0°C mit 1,65 ml (7,91 mmol) Hexamethyldisilazan, 1,0 ml (7,89 mmol) Trimethylchlorsilan und 1,39 ml (11,83 mmol) SnCl₄ versetzt. Nun werden 2,83 g (9,89 mmol) der Verbindung 7(b), gelöst in 20 ml Acetonitril, innerhalb von 5 Minuten zur Suspension gegeben, das Eisbad entfernt und die nun klare Lösung während 35 Minuten bei Raumtemperatur und 35 Minuten bei 50°C gerührt. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Lösung wird in 300 ml gesättigte wässrige NaHCO₃ gegossen und zweimal mit je 300 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über Watte filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Trocknen am Hochvakuum liefert einen bräunlichen Schaum, der an Silikagel chromatographiert wird (Hexan/Essigsäureethylester 1:3). Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum und Trocknen im Hochvakuum erhält man 2,55 g (73 %) der Titelverbindung als farblosen Schaum (Anomerenmisch α:β = 1:2).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 8,57 [s, breit, 1H, HN]; 7,31, 7,28 [2s, 1H, HC(6)]; 6,30-6,18 [m, 1H, HC(1')]; 5,19-5,00 [m, 1H, HC(5')]; 4,91 [d, J=5,0, 0,4H, HC(4')]; 4,63 [d, J=6, 0,6H, HC(4')]; 2,96 [dd, J=15,0, 0,6H, HC(2')]; 2,79 [dd, J=7, J=15, 0,4H, HC(2')]; 2,55-1,50 [Signalhaufen 14H, darunter 2,13, 2,09, 2,05, 1,95 4s, H₃C].

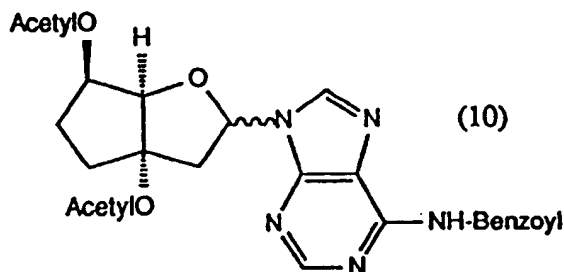
Beispiel B2:



Zu einer Suspension von 1,345 g (6,25 mmol) N-4-Benzoylcytosin in 50 ml Acetonitril werden bei Raumtemperatur (RT) 3,1 ml (12,5 mmol) N,O-bis-Trimethylsilylacetamid zugefügt. Nach 45 Minuten wird zum nunmehr homogenen Reaktionsgemisch der Reihe nach 1,431 g (5 mmol) der Verbindung 7b, gelöst in 25 ml Acetonitril, und 1,91 ml (16,2 mmol) Zinntetrachlorid gegeben. Nach 50 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in 200 ml Methylenchlorid aufgenommen und mit zweimal 200 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung und zweimal 200 ml gesättigter NaCl -Lösung extrahiert, wobei die wässrigen Phasen noch je zweimal mit 200 ml Methylenchlorid extrahiert werden. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, eingeengt und der Rückstand an Silikagel mit Methylenchlorid/Methanol 30:1 chromatographiert. Auf diese Weise erhält man nach Fällen aus 400 ml Pentan und Trocknen am Hochvakuum (HV) über Nacht 1,99 g (90 %) der Titelverbindung als ca 1:1 Anomerengemisch in Form eines leicht bräunlichen Pulvers.

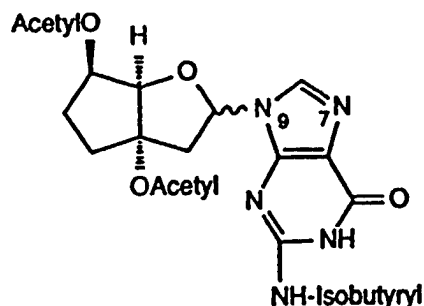
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): u.a. 8,71 (s, breit, 1H/NH); 8,14, 7,97 (2d, $J=7,5$, 1H/H-C6); 6,26-6,21 (m, 1H/H-C1'); 5,16 (dt, $J_d=6,9$, $J_f=5,9$, 0,5H/H-C5'); 5,08 (dt, $J_d=9,8$, $J_f=5,8$, 0,5H/H-C5'); 5,07 (d, $J=5,8$, 0,5H/H-C4'); 4,78 (d, $J=5,7$, 0,5H/H-C4'); 3,33 (dd, $J=5,5$, 14,9, 0,5H/H-C2'); 2,89 (dd, $J=6,6$, 15,2, 0,5H/H-C2'); 2,72 (dd, $J=3,8$, 15,2, 0,5H/H-C2'); 2,13, 2,12, 2,08, 1,95 (4s/6H/ CH_3CO).

Beispiel B3:



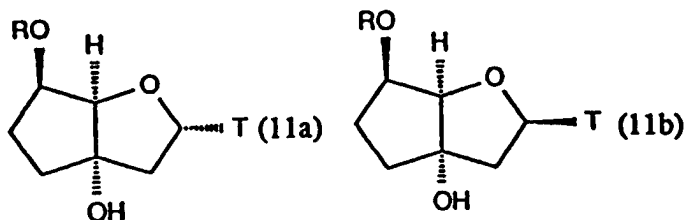
3,86 g (16,1 mmol) N-6-Benzoyladenin werden in 20 ml Acetonitril suspendiert und mit 5,86 ml (32,3 mmol) N,O-bis-Trimethylsilylacetamid versetzt. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird zum nunmehr homogenen Reaktionsgemisch eine Lösung von 2,31 g (8,1 mmol) der Verbindung 7b) in 15 ml Acetonitril gegeben, gefolgt von 200 μl Trifluormethansulfonsäure-triethylsylester. Nach 2 Stunden Reaktionszeit bei Rückflusstemperatur lässt man auf Raumtemperatur abkühlen und rührt noch 3 Stunden nach. Anschliessen wird die tiefbraune Reaktionslösung auf ein Gemisch von 100 ml gesättigter NaCl -Lösung und 100 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung gegossen und mit zweimal 200 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in wenig Essigester gelöst, filtriert und das Filtrat an Silikagel mit Essigester chromatographiert. Die produkthaltigen Fraktionen werden vereinigt, vom Lösungsmittel befreit und der resultierende Rückstand am Hochvakuum (1h) zu einem leicht gelblichen Schaum getrocknet. Es verbleiben 2,94 g (78 %) der Titelverbindung als Anomerengemisch im Verhältnis von $\alpha:\beta = 3:2$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): u.a. 8,79, 8,78, 8,25, 8,24 (4s/2H/H-C(2,8)); 6,54 (dd, $J=3,5$, 6,7, 0,6H/H-C1'), 6,48 (dd, $J=5,8$, 9,0, 0,4H/H-C1'); 5,17 (dt, $J_d=8,4$, $J_f=5,8$, 0,6H/H-C5'); 5,05 (dt, $J_d=9,7$, $J_f=6,2$, 0,4H/H-C5'); 4,98 (d, $J=5,3$, 0,6H/H-C4'); 4,77 (d, $J=5,4$, 0,4H/H-C4'); 3,32 (dd, $J=3,5$, 15,0, 0,6H/H-C2'), 3,14 (dd $J=5,8$, 14,6, 0,4H/H-C2'); 2,91 (dd, $J=6,8$, 15,1, 0,6H/H-C2'); 2,84 (dd, $J=8,9$, 14,6, 0,4H/H-C2'); 2,13, 2,11, 2,04, 1,94 (4s/6H/ CH_3CO).

Beispiel B3a:

4,69 g (21,2 mmol) N₂-Isobutyroylguanin werden unter Argon in 150 ml absolutem Acetonitril suspendiert und mit 19 ml (76,3 mmol) N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid versetzt. Nach 1 h Rühren bei RT und 30 Minuten bei 40°C wird zum homogenen Gemisch eine Lösung von 3,03 g (10,6 mmol) der Verbindung 7b in 15 ml absolutem Acetonitril gefolgt von 4,2 ml (5,2 g, 23,3 mmol) Trifluormethylsulfonsäuretrimethylsilylester gegeben. Nach 16 Stunden Reaktionszeit bei RT und 6 Stunden bei 40°C wird die Reaktionslösung eingeengt, das resultierende Öl in 250 ml Methylenchlorid aufgenommen und mit 2 x 250 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung extrahiert. Die wässrigen Phasen werden mit 3 x 250 ml Methylenchlorid rückextrahiert. Das Einengen der über MgSO₄ getrockneten, vereinigten organischen Phasen ergibt einen braunen Schaum, der zur Trennung in die diastereomeren Reaktionsprodukte erst an 300 g, dann noch 2 mal an 250 g Kieselgel 60 (Methylenchlorid:MeOH 39:1) chromatografiert wird. Man erhält 2,13 g (45 %) der Titelverbindung als Anomerengemisch im Verhältnis α : β 8:5 und 1,75 g (37 %) der zur Titelverbindung isomeren N7-Nukleoside ebenfalls als Anomerengemisch im Verhältnis α : β 3:2.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) der Titelverbindung: 1,23-1,28 (m, 6H, H₃C(isobut)); 1,82-2,03, 2,18-2,28, 2,31-2,41 (m, 4H, H-C(6'), H-C(7')); 1,98, 2,06 (2s, 2,3H, 2 H₃C-CO); 2,04, 2,10 (2s, 2,7H, 2 H₃C-CO); 2,45 (dd, J = 9,1, 14,6, 0,55H, H-C(2'')); 2,70, 2,71 (heptett, J = 6,9, 1H, H-C(isobut)); 2,81 (dd, J = 7,0, 15,2, 0,45H, H-C(2'')); 3,03 (dd, J = 5,7, 14,6, 0,55H, H-C(2'')); 3,10 (dd, J = 3,2, 15,2, 0,45H, H-C(2'')); 4,68 (d, J = 5,6, 0,45H, H-C(4'')); 4,90 (d, J = 5,2, 0,55H, H-C(4'')); 4,98-5,03 (m, 0,45H, H-C(5'')); 4,10-5,15 (m, 0,55H, H-C(5'')); 6,20 (dd, J = 5,7, 9,0, 0,55H, H-C(1'')); 6,26 (dd, J = 3,2, 6,9, 0,45H, H-C(1'')); 7,86 (s, 0,55H, H-C(8)); 7,90 (s, 0,45H, H-C(8)); 8,87 (s, br, 0,45H, H-N(1)); 8,93 (s, br, 0,55H, H-N(1)); 2,15, 2,20 (2s, br, 1H, H-N(2)).

Beispiel B4:

R = t-Butyldimethylsilyl

T = Thymidyl

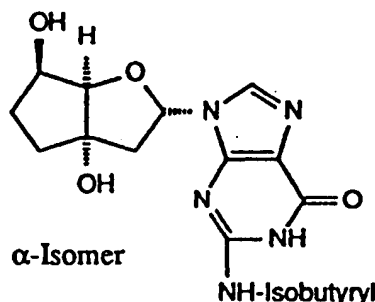
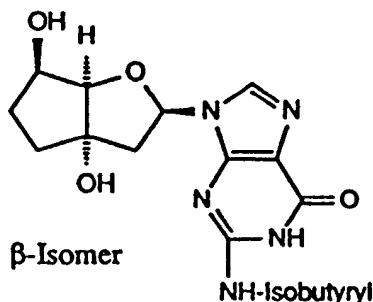
2,30 g (6,53 mmol) der Verbindung 8 werden in 260 ml Lösungsmittelgemisch (Tetrahydrofuran(THF)/Methanol/H₂O 5:4:1) gelöst und bei 0°C mit 26 ml (52 mmol) 2N NaOH versetzt. Nach 75 Minuten Rühren bei derselben Temperatur werden 3,5 g (65,4 mmol) NH₄Cl zugegeben und solange weitergerührt bis eine klare Lösung entsteht. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in 200 ml Methanol aufgenommen, an 8 g Silikagel adsorbiert und an Silikagel chromatographiert (Methylenchlorid/Methanol 5:1). Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der farblose Schaum wird in wenig Methanol gelöst mit 100 ml Pentan versetzt, im Vakuum bis zur Trockne eingedampft. Nach Trocknen über Nacht im Hochvakuum werden 1,65 g (94 %) des deacetylierten Produktes als farbloses Pulver erhalten. Dieses Pulver wird in 33 ml Pyridin unter leichtem Erwärmen gelöst und dann bei 0°C unter Argonatmosphäre mit 1,84 ml (8,01 mmol) t-Butyldimethylsilyl-triflat versetzt. Bei dieser Temperatur wird während 45 Minuten weiterge-

rührt. Zur klaren Reaktionslösung werden 100 ml gesättigte wässrige NaHCO_3 zugegeben und das Gemisch dreimal mit je 150 ml Essigsäureethylester extrahiert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der farblose Schaum kurz am Hochvakuum getrocknet. Chromatographie an Silikagel (5 % Aceton in Diethylether) liefert die beiden Anomeren der Titelverbindung: 11a, 655 mg (28 %) und 11b, 1,47 g (62 %).

$^1\text{H-NMR}$ von 11a (400 MHz, CDCl_3): u.a. 7,37 [s, 1H, $\text{HC}(6)$]; 6,05 [dd, $J=2,5$, $J=7,8$, 1H, $\text{HC}(1')$]; 4,45 [d, $J=4,6$, 1H, $\text{HC}(4')$]; 4,15 [dd, $J=4,2$, $J=8,6$, 1H, $\text{HC}(5')$]; 2,61 [dd, $J=7,9$, $J=14,7$, 1H, $\text{HC}(2')$]; 2,49 [d, $J=14,5$, 1H, $\text{HC}(2')$]; 1,89 [s, 3H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(5)$]; 0,91 [s, 9H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}$]; 0,10, 0,09 [2s, 6H, $\text{H}_3\text{C}-\text{Si}$].

$^1\text{H-NMR}$ von 11b (400 MHz, CDCl_3): u.a. 7,66 [s, 1H, $\text{HC}(6)$]; 6,39 [dd, $J=4,9$, $J=9,3$, 1H, $\text{HC}(1')$]; 4,19 [m, 1H, $\text{HC}(5')$]; 4,08 [d, $J=6,0$, 1H, $\text{HC}(4')$]; 3,18 [s breit, 1H, OH]; 2,67 [dd, $J=5,0$, $J=13,6$, 1H, $\text{HC}(2')$]; 1,92 [s, 3H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(5)$]; 0,91 [s, 9H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}$]; 0,11, 0,09 [2s, 6H, $\text{H}_3\text{C}-\text{Si}$].

Beispiel B4a:

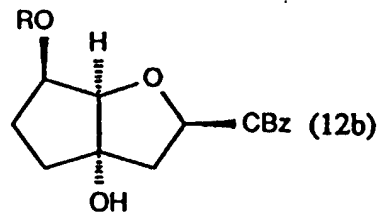
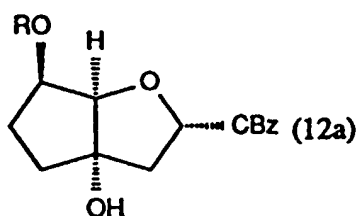


1,13 g (2,53 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel B3a werden in 250 ml Lösungsmittelgemisch (THF:MeOH: H_2O 5:4:1) gelöst und bei 2°C mit 25 ml (50 mmol) 2N NaOH versetzt. Nach 25 Minuten Rühren bei derselben Temperatur werden 4 g (75 mmol) Ammoniumchlorid zugegeben und solange weitergerührt bis eine klare Lösung entsteht. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der weiße Rückstand kurz am HV getrocknet und anschliessend zur Trennung der Anomeren an 150 g Kieselgel 60 (Methylchlorid:Methanol 10:1) chromatographiert. Reine Fraktionen werden vereinigt, Mischfraktionen können durch wiederholtes Chromatographieren an Kieselgel 60 getrennt werden. Man erhält so 427 mg (47 %) des apolareren β -Isomers und 254 mg (28 %) des polareren α -Isomers. Zusammen 681 mg (75 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) des α -Anomers: 1,25 (d, $J = 6,8$, 6H, $\text{H}_3\text{C}(\text{isobut})$); 1,69-1,80, 2,02-2,11 (2m, 4H, $\text{H}-\text{C}(6')$, $\text{H}-\text{C}(7')$); 2,65 (dd, $J = 7,2$, 14,4, 1H, $\text{H}-\text{C}(2')$); 2,73-3,17 (m, 2H, $\text{H}-\text{C}(2')$, $\text{H}-\text{C}(\text{isobut})$); 4,11-4,16 (m, 1H, $\text{H}-\text{C}(5')$); 4,34 (d, $J = 5,2$, $\text{H}-\text{C}(4')$); 6,42 (dd, $J = 2,8$, 7,1, 1H, $\text{H}-\text{C}(1')$); 8,38 (s, 1H, $\text{H}-\text{C}(8)$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) des β -Anomers: 1,22 (d, $J = 6,9$, 6H, $\text{H}_3\text{C}(\text{isobut})$); 1,65-1,72, 1,86-1,97, 2,06-2,15 (3m, 4H, $\text{H}-\text{C}(6')$, $\text{H}-\text{C}(7')$); 2,50 (dd, $J = 9,7$, 13,2, 1H, $\text{H}-\text{C}(2')$); 2,57 (dd, $J = 5,4$, 13,3, 1H, $\text{H}-\text{C}(2')$); 2,72 (heptett, $J = 6,9$, 1H, $\text{H}-\text{C}(\text{isobut})$); 4,09-4,13 (m, 2H, $\text{H}-\text{C}(4')$, $\text{H}-\text{C}(5')$); 6,32 (dd, $J = 5,4$, 9,6, 1H, $\text{H}-\text{C}(1')$); 8,3 (s, 1H, $\text{H}-\text{C}(8)$).

Beispiel B5:



R = t-Butyldimethylsilyl

CBz = Benzoylcytosyl

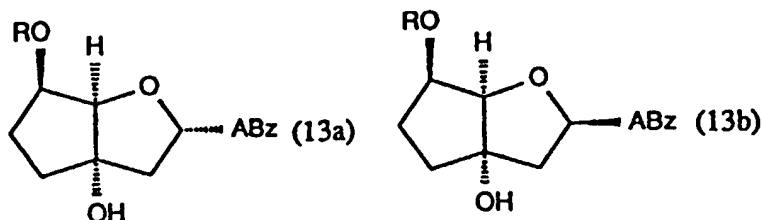
1,99 g (4,5 mmol) der Verbindung 9 werden in 400 ml THF/Methanol/Wasser 5:4:1 gelöst und bei 0°C mit 40 ml 2N wässriger NaOH versetzt. Nach 20 Minuten Rühren bei 0°C werden 6 g (112 mmol) Ammoniumchlorid zugegeben,

das Reaktionsgemisch anschliessend eingedampft und der Rückstand an Silikagel mit Methylenchlorid/Methanol 10:1 chromatographiert. Die produkthaltigen Fraktionen werden vereinigt, eingengt, der resultierende Rückstand (1,35 g) in 26 ml Pyridin gelöst und bei 0°C mit 1,11 ml (4,86 mmol) t-Butyldimethylsilyl-trifluormethansulfonat versetzt. Nach 30 Minuten wird das Reaktionsgemisch in 200 ml gesättigter wässriger NaHCO₃ aufgenommen und dreimal mit 200 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, eingengt und der Rückstand an Silikagel mit Essigester chromatographiert. Der Elutionsreihenfolge nach erhält man auf diese Weise nach Trocknen über Nacht 865 mg (41 %) der Verbindung 12b als farbloses Kristallisat sowie 677 mg (32 %) 12a als farblosen Schaum.

¹H-NMR von 12a (400 MHz, CDCl₃): u.a. 7,95 (d, J=7,4/1H/H-C6); 6,06 (dd, J=3,0, 5,7/1H/H-C1'); 4,53 (d, J=4,6/1H/H-C4'); 4,16 (dd, J=4,0, 8,5/1H/H-C5'); 2,67-2,65 (m/2H/H-C2').

¹H-NMR von 12b (400 MHz, CDCl₃): u.a. 8,59 (d, J=7,5/1H/H-C6); 6,47 (dd, J=5,4, 8,5/1H/H-C1'); 4,24 (d, J=5,4/1H/H-C4'); 4,24-4,16 (m/1H/H-C5'); 3,10 (dd, J=5,4, 14,0/1H/H-C2'); 1,77 (dd, J=8,5, 14,0/1H/H-C2').

Beispiel B6:



R = t-Butyldimethylsilyl

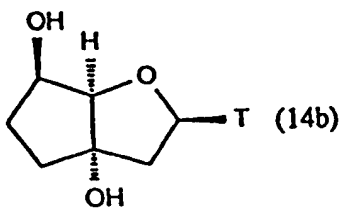
ABz = Benzoyladenyl

3,36 g (7,24 mmol) der Verbindung 10 werden in 289 ml eines Gemisches von THF/Methanol/Wasser 5:4:1 gelöst und bei 0°C mit 28,9 ml 2N NaOH-Lösung versetzt. Nach 30 Minuten Rühren werden dem Reaktionsgemisch 3,6 g (67 mmol) Ammoniumchlorid zugesetzt und das Eisbad entfernt. Nach dem Entstehen einer homogenen Lösung wird das Reaktionsgemisch eingengt, der Rückstand in 50 ml Methanol gelöst und an 5 g Silikagel adsorbiert. Chromatographie an Silikagel mit Methylenchlorid/Methanol 9:1, liefert nach kurzem Trocknen 1,98 g des deacetylierten Produktes, welches anschliessend in 20 ml Pyridin gelöst und bei 0°C mit 1,43 ml (6,24 mmol) t-Butyldimethylsilyl-trifluormethansulfonat versetzt wird. Nach 30 Minuten Reaktionszeit wird das Gemisch auf 100 ml wässrige NaHCO₃-Lösung gegossen und zweimal mit 200 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (2,3 g) wird an Silikagel mit Diethylether (wassergesättigt)/Aceton 83:17 chromatographiert, wobei zuerst das Isomer 13a und dann das Isomer 13b eluiert wird. Reine Fraktionen werden vereinigt und eingedampft, und Mischfraktionen noch ein zweitesmal analog chromatographiert. Auf diese Weise erhält man nach dem Trocknen über Nacht 1,452 g (57 %) 13a und 0,864 g (33 %) 13b, je in Form eines weissen Schaumes.

¹H-NMR von 13a (400 MHz, CDCl₃): u.a. 8,79, 8,07 (2s/2H/H-C2,8); 6,34 (dd, J=3,8, 7,3/1H/H-C1'); 4,39 (d, J=4,8/1H/H-C4'); 4,18 (dt, J_d=6,1, J_f=4,8(1H/H-C5')); 2,92-2,82 (m/2H/H-C2'), 0,92 (s/9H/3CH₃-C); 0,107, 0,102 (2s/6H/2CH₃-Si).

¹H-NMR von 13b (400 MHz, CDCl₃): u.a. 8,79, 8,47 (2s/2H/H-C2,8); 6,57 (dd, J=5,3, 9,0/1H/H-C1'); 4,23-4,18 (m/2H/H-C4',5'); 3,07 (s,breit/1H/OH); 2,84 (dd, J=5,4, 13,5/1H/H-C2'); 2,37 (dd, J=9,1, 13,6/1H/H-C2'); 0,88 (s/9H/3CH₃-C); 0,10, 0,06 (2s/6H/2CH₃-Si).

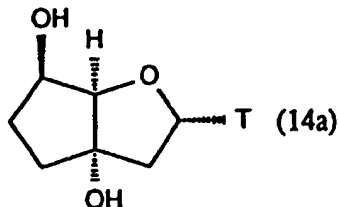
Beispiel B7:



Eine Lösung von 1,07 g (2,80 mmol) der Verbindung 11b in 20 ml Tetrahydrofuran wird bei Raumtemperatur mit 1,76 g (5,58 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF)·3H₂O versetzt und während 4 Tagen stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wird an 10 g Silikagel adsorbiert und an Silikagel chromatographiert (Methylenchlorid/Methanol 6:1). Kristallisation des Produktes (Methanol/Diethylether 4:1/Pentan:isotherme Destillation) liefert 521 mg (69 %) der

Titelverbindung als farblose Kristalle.
¹H-NMR (400 MHz, D₂O): u.a. 7,67 [s, 1H, HC(6)]; 6,24 [dd, J=5,2, J=10,1, 1H, HC(1')]; 4,19 [dt, Jt=5,6, Jd=9,4, 1H, HC(5')]; 4,09 [d, J=5,3, 1H, HC(4')]; 2,49 [dd, J=5,2, J=1,41, 1H, HC(2')]; 2,15 [dd, 10,2, J=14,1, 1H, HC(2')]; 1,89 [s, 3H, H₃C-C(5)].

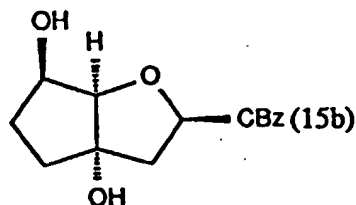
Beispiel B8:



In Analogie zu Beispiel B7 erhält man aus 638 mg (1,67 mmol) der Verbindung 11a nach Chromatographie an Silikagel (Methylenchlorid/Methanol 6:1) und Kristallisation aus (Methanol/Diethylether 4:1/Pentan:isotherme Destillation) 345 mg (77 %) der Titelverbindung als farblose Kristalle.

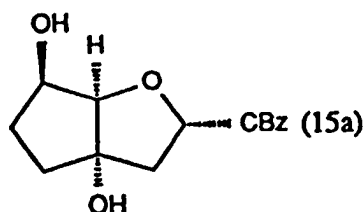
¹H-NMR (300 MHz, D₂O): u.a. 7,69 [s, 1H, HC(6)]; 6,15 [dd, J=4,3, J=7,0, 1H, HC(1')]; 4,37 [d, J=5,3, 1H, HC(4')]; 4,17-4,10 [m, 1H, HC(5')]; 2,57 [dd, J=7,0, J=14,7, 1H, HC(2')]; 2,38 [dd, J=4,3, J=14,7, 1H, HC(2')]; 1,84 [s, 3H, H₃C-C(5)].

Beispiel B9:



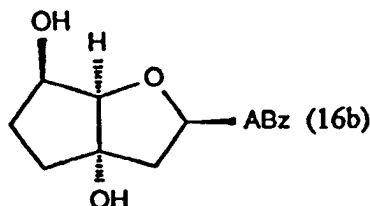
992 mg (2,77) mmol der Verbindung 12b werden in 27 ml THF gelöst und mit 1,75 g (5,5 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid-trihydrat versetzt. Nach 84 Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur wird eingeeengt und der Rückstand an Silikagel mit Methylenchlorid/Ethanol 10:1 chromatographiert. Die vereinigten produkthaltigen Fraktionen werden eingeeengt und der Rückstand (670 mg) in 6 ml Wasser bei 60°C aufgeschlämmt. Nach dem Stehenlassen bei Raumtemperatur für einige Stunden wird filtriert und die feinen weissen Nadeln der Titelverbindung im Hochvakuum bei 40°C einige Stunden getrocknet. Man erhält 488 mg (66 %) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): u.a. 8,59 (d, J=7,5/1H/H-C6); 6,18 (dd, J=5,3, 9,2/1H/H-C1'); 4,01-3,95 (m/2H/H-C4',5'), 2,54-2,49 (m/H-C2'+ Lsm.); 1,82 (dd, J=9,2, 13,3/1H/H-C2').

Beispiel B10:

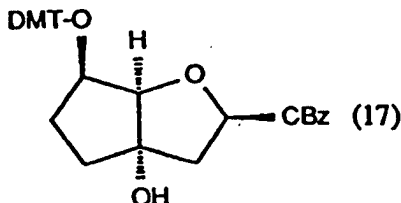
Mit 806 mg (2,25 mmol) der Verbindung 12a verfährt man analog Beispiel B9. Nach der Chromatographie an Silikagel mit Methylchlorid/Methanol 10:1 und anschließender Kristallisation aus Methanol/Ether/Pentan erhält man 398 mg (65 %) der Titelverbindung in Form von weissen, sternförmig angeordneten Nadeln.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): u.a. 8,26 (d, $J=7,4/1\text{H/H-C6}$); 6,14 (dd, $J=2,9, 7,0/1\text{H/H-C1'}$); 4,37 (d, $J=5,2/1\text{H/H-C4'}$); 3,96 (dt, $J_a=11,2, J_b=5,9/1\text{H/H-C5'}$); 251-2,46 (m/H-C $^{\text{m}}$ + Lösungsmittel); 2,23 (dd, $J=2,9, 14,1/1\text{H/H-C2'}$).

Beispiel B11:

852 mg (1,72 mmol) der Verbindung 13b werden in 20 ml THF gelöst und mit 651 mg (2,1 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid-trihydrat versetzt. Nach 12 Stunden Reaktionszeit bei 50°C werden 500 mg (9,3 mmol) Ammoniumchlorid zugefügt und das Reaktionsgemisch nach weiteren 30 Minuten eingengt. Der Rückstand wird an Silikagel mit Methylchlorid/Methanol 9:1 chromatographiert und die Produktfraktionen (noch verunreinigt mit Tetrabutylammoniumsalzen) eingedampft. Kristallisation aus 10 ml Wasser liefert nach Trocknen am Hochvakuum während 15 Stunden 530 mg (81 %) der Titelverbindung in Form von farblosen Nadeln.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): 8,73, 8,71 (2s/2H/H-C2,8); 8,09 (d breit/2H/H-aromatisch); 7,70-7,54 (m/3H/H-aromatisch); 6,58 (dd, $J=5,0, 9,0/1\text{H/H-C1'}$); 4,22-4,10 (m/2H/H-C4',5'); 2,72 (dd, $J=9,0, 13,0/1\text{H/H-C2'}$); 2,66 (dd, $J=5,0, 13,0/1\text{H/H-C2'}$); 2,20-1,65 (m/4H/H-C6',7').

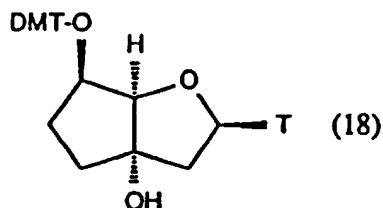
Beispiel B12:

Zu einer Suspension aus 1, 17 g (3,27 mmol) der Verbindung 15b in 24 ml Lutidin und 24 ml Methylchlorid wird 2,22 g (4,91 mmol) 4,4'-Dimethoxytriphenylmethyl-trifluormethansulfonat (DMT-triflat) hinzugegeben. Nach 4 Stunden Rühren wird die Lösung in 250 ml gesättigte wässrige NaHCO_3 gegossen und dreimal mit je 250 ml Methylchlorid extrahiert. Die organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Lutidin wird im Hochvakuum (HV) entfernt und der sultierende braune Schaum anschliessend an Silikagel chromatographiert (Triethylamin/Essigsäureethylester 1:99). Es werden 1,96 g (91 %) der Titelverbindung als praktisch farbloser Schaum erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): u.a. 8,75 [d, $J=7,5, 1\text{H, HC}(6)$]; 6,85 [dd, $J=2,0, J=8,9, 4\text{H, H aromatisch (Trityl)}$]; 6,33 [dd, $J=5,6, J=8,1, 1\text{H, HC}(1')$]; 3,98-3,91 [m, $1\text{H, HC}(5')$]; 3,80 [s, 6H, OCH_3]; 3,69 [d, $J=6,4, 1\text{H, HC}(4')$]; 3,04 [dd, $J=5,6,$

$J=14,1$, $1H, \underline{HC}(2'')$).

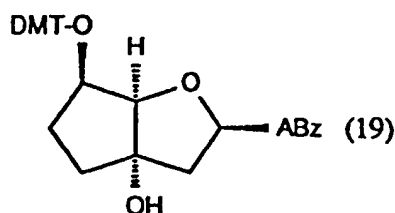
Beispiel B13:



Analog zu Beispiel B12 werden aus 442 mg (4,65 mmol) der Verbindung 14b nach Chromatographie an Silikagel (Hexan/Essigsäureethylester 1:9, 2 % Triethylamin) und Kristallisation (Essigsäureethylester/Pentan) 736 mg (78 %) der Titelverbindung erhalten.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): u.a. 7,78 [d, $J=1,0$, $1H, \underline{HC}(6)$]; 6,83 [d, $J=9,0$, 4H, H aromatisch (Trityl)]; 6,29 [dd, $J=5,0$, $J=10,0$, $1H, \underline{HC}(1')$]; 3,99-3,87 [m, $1H, \underline{HC}(5')$]; 3,76 [s, 6H, OCH_3]; 3,72 [d, $J=6,0$, $\underline{HC}(4')$]; 2,58 [dd, $J=5,0$, $J=13,0$, $1H, \underline{HC}(2'')$]; 1,75 [d, $J=1,0$, $3H, \underline{H_3C}-C(5)$].

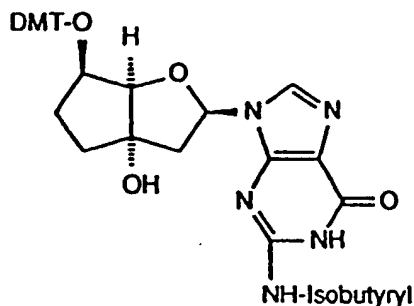
Beispiel B14:



505 mg (1,32 mmol) der Verbindung 16b werden in 10 ml Pyridin gelöst und mit 1,198 g (2,64 mmol) DMT-Triflat versetzt. Nach 30 Minuten werden weiter 2,0 g (4,4 mmol) DMT-Triflat zugegeben. Nach insgesamt 3 Stunden Reaktionszeit wird das Rohgemisch in 100 ml Essigester aufgenommen und mit dreimal 100 ml gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung extrahiert. Die wässrigen Phasen werden noch einmal mit je 100 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden eingedampft und der Rückstand an Silikagel chromatographiert. Zuerst werden mit Essigester apolare Nebenprodukte eluiert, dann mit Methylenchlorid/Methanol 9:1 die gewünschte Titelverbindung, welche nach Einengen und Trocknen am Hochvakuum über Nacht in einer Menge von 770 mg (85 %) als leicht gelblicher Schaum anfällt.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): u.a. 8,80, 8,51 (2s/2H/ $\underline{HC}-2,8$); 6,81 (d br./4H/Haromatisch (Trityl)); 6,41 [dd, $J=4,0$, $9,0/1H/H-C1'$]; 4,92 (dt, $J_d=10,0$, $J_t=10,0$, $J_t=5,0/1H/H-C5'$); 3,76 (s/6H/ $O-\underline{CH_3}$); 3,69 (d, $J=5,0/1H/H-C4'$); 2,79 (dd, $J=4,0$, $14,0/1H/H-C2''$); 2,35 (dd, $J=9,0$, $14,0/1H/H-C2'$).

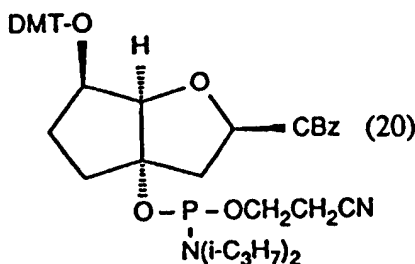
Beispiel B14a:



221 mg (608 μ mol) der Verbindung aus Beispiel 4a (β -Isomer) werden in 2 ml absolutem Pyridin gelöst und unter Rühren mit 413 mg (912 μ mol) DMT-triflat versetzt. Nach 2 und nach 4 Stunden versetzt man je mit weiteren 137 mg (304 μ mol) DMT-triflat. Nach 6,5 Stunden nimmt man in 20 ml Methylenchlorid auf, extrahiert der Reihe nach mit 15 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung, 15 ml wässriger Zitronensäurelösung (10 %) und 15 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung. Die wässrigen Phasen werden mit jeweils 10 ml Methylenchlorid rückextrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, eingeengt und der erhaltene gelbe Schaum an 40 g Kieselgel 60 (Methylenchlorid: Methanol 20:1, 2 % Triethylamin) chromatographiert. Anschliessendes Fällern aus 120 ml Diethylether bei RT ergibt 313 mg (77 %) der Titelverbindung als weisses Pulver.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1,10-1,25, 1,68-1,70 (2m, 9H, H_3C (isobut), H-C(6'), H-C(7')); 2,02 (dd, J = 8,5, 13,0, 1H, H-C(2')); 2,81-2,88 (m, 1H, H-C(isobut)); 3,69, 3,70 (2s, 6H, $\text{H}_3\text{C-O}$ (DMT)); 3,88-3,90 (m, 2H, H-C(4'), H-C(5')); 4,40 (s, br, 1H, HO-C(3')); 6,02-6,06 (m, 1H, H-C(1')); 6,73 (dd, J = 7,6, 8,9, 4H, H-C(ar)); 7,11 (t, J = 7,3, 1H, H-C(ar)); 7,16-7,20 (m, 2H, H-C(ar)); 7,33-7,36 (m, 4H, H-C(ar)); 7,46 (d, J = 7,3, 2H, H-C(ar)); 8,16 (s, 1H, H-C(8)); 10,9 (s, br, 1H, H-N(2)); 12,3 (s, br, 1H, H-N(1)).

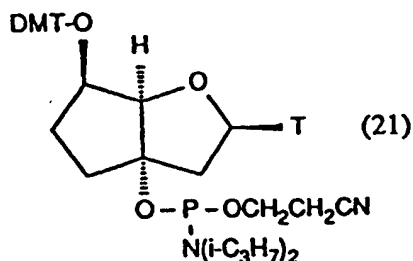
Beispiel B15:



395 mg (0,6 mmol) der Verbindung 17 werden unter Argon in 5 ml THF gelöst und mit 410 μ l (2,4 mmol) N,N-diisopropylethylamin, sowie 270 μ l (1,2 mmol) 2-cyanethyl-N,N-diisopropylchlorophosphoramidit versetzt. Nach 2 Stunden Rühren wird das Reaktionsgemisch mit 50 ml Essigsäureethylester versetzt und zweimal mit 20 ml gesättigter wässriger NaHCO_3 extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der gelbe am Hochvakuum getrocknete Schaum wird an Silikagel chromatographiert (Hexan/Essigsäureethylester 1:2, 1,5 % Triethylamin). Der erhaltene gelbliche Schaum wird zweimal umgefällt (Methylenchlorid/Pentan) und es werden 374 mg (73 %) der Titelverbindung als farbloses Pulver isoliert.

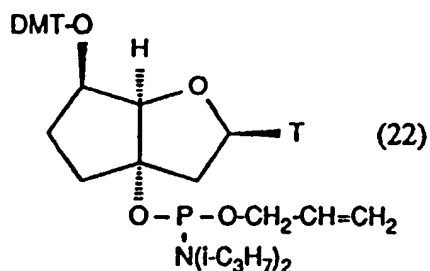
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); u.a. 8,75 [d, J=7,4, 1H, H-C(6)]; 6,86 (dd, J=1,9, J=8,6, 4H, H aromatisch (Trityl)); 6,21-6,15 [m, 1H, H-C(1')]; 3,82, 3,81 [2s, 6H, OCH_3]; 2,63 [t, J=6,4, 1H, $-\text{H}_2\text{C-CN}$]; 2,55 [q, J=6,2, 1H, $-\text{H}_2\text{C-CN}$]; 1,15-1,11 [m, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$].

Beispiel B16:



Analog zu Beispiel B15 erhält man aus 108 mg (0,189 mmol) der Verbindung 18 nach Chromatographie an Silikagel (Hexan/Essigsäureethylester/Triethylamin 20:10:4) 91 mg (62 %) der Titelverbindung als weissen Schaum.

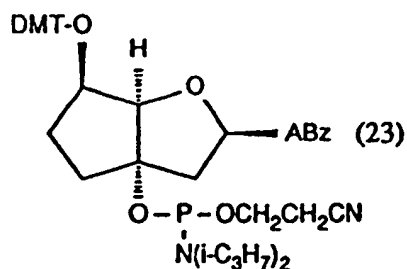
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3); u.a. 7,79, 7,78 [2d, J=1,0, 1H, H-C(6)]; 6,82 (d breit, J=8,0, H aromatisch (Trityl)); 6,33-6,20 [m, 1H, H-C(1')]; 3,78, 3,77 [2s, 6H, OCH_3]; 2,62, 2,56 [2t, J=7,0, 2H, $-\text{H}_2\text{C-CN}$]; 1,73, 1,68 [2d, J=1,0, $\text{H}_3\text{C-C(5)}$]; 1,19-1,09 [m, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$].

Beispiel B17:

15 Analog zu Beispiel B15 erhält man aus 200 mg (0,35 mmol) der Verbindung 18 durch Umsetzung mit Allyloxychloro-N,N-diisopropylamino-phosphit in CH_2Cl_2 nach Chromatographie an Silikagel (Hexan/Essigsäureethylester 1: 2) 236 mg (89 %) der Titelverbindung als farblosen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): u.a. 7,82 [s breit, 1H, $\text{HC}(6)$]; 6,83 [d, $J=9,0$, 4H, H aromatisch (Trityl)]; 6,43-6,22 [m, 1H, $\text{HC}(1')$]; 5,99-5,75, 5,31-5,05 [2m, 3H, H allyl]; 3,79, 3,78 [2s, 6H, OCH_3]; 1,73, 1,71 [2d, $J=1,0$, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(5)$]; 1,25-1,05 [m, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$].

20

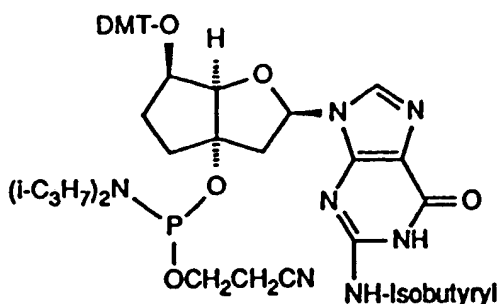
Beispiel B18:

35 341 mg (0,5 mmol) der Verbindung 19 werden in 4 ml Methylenchlorid gelöst und bei Raumtemperatur der Reihe nach mit 342 μl (2,0 mmol) Ethyldiisopropylamin und 223 μl (1,0 mmol) 2-Cyanethyl-N,N-diisopropylchlorophosphorimidit versetzt. Nach 1 Stunde Reaktionszeit wird das Rohgemisch in 50 ml Essigester aufgenommen und zweimal mit 50 ml NaHCO_3 -Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über Watte filtriert, eingeeengt und der Rückstand mit

40 Essigester an Silikagel chromatographiert. Nach Trocknen am Hochvakuum über Nacht resultieren 348 mg (79 %) der Titelverbindung in Form eines blassgelben Schaumes.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): u.a. 8,82, 8,81, 8,51, 8,50 [4s/2H/H-C2',8']; 6,82 (m(dublettoid/4H/Haromatisch (Trityl))); 6,49-6,35 (m/ 1H/H-C1'); 3,75, 3,74, (2s/6H/2O- CH_3); 2,61, 2,58 (2t, $J=6,0$ /CH₂-CN); 1,23-1,10 (m/12H/CH(CH_3)₂).

45

Beispiel B18a:

719 mg (1,08 mmol) der Titelverbindung aus B14a werden unter Argon in 10 ml absolutem THF gelöst und der Reihe nach mit 750 µl (4,32 mmol) Diisopropylethylamin und 490 µl (2,16 mmol) 2-Cyanoethyl-N,N-Diisopropylchlorophosphoramidit versetzt. Nach 3 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in 25 ml Essigester aufgenommen, mit 20 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung extrahiert und die wässrige Phase noch mit 15 ml Essigester rückextrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, eingeeengt und der braune Rückstand über 20 g Kieselgel (Essigester) filtiert. Man erhält 880 mg (94 %) der Titelverbindung in Form eines praktisch farblosen Schaumes.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,09-1,15 (m, 12H, H₃C(isorpop)); 1,21-1,24 (m, 6H, H₃C(isobut)); 1,42-1,58, 1,82-1,95 (2m, 4H, H-C(6'), H-C(7')); 2,04 (dd, J = 8,8, 13,8, 0,4H, H-C(2')); 2,12 (dd, J = 9,1, 14,14, 0,6H, H-C(2')); 2,52-2,59 (m, 1H, H-C(isobut)); 2,62-2,71 (m, 2H, H₂C-CN); 3,08 (dd, J = 5,3, 15,2, 0,6H, H-C(2')); 3,17-3,21 (m, 0,4H, H-C(2')); 3,48 (d, J = 6,1, 0,4H, H-C(4')); 3,50-3,61 (m, 2H, N-CH(CH₃)₂); 3,62-3,69 (m, 1H, H-C(5')); 3,79, 3,79 (2s; H₃C-O(DMT)); 3,81-3,89 (m, 2H, H₂C-O); 3,92 (dd, J = 2,9, 6,0, 0,6H, H-C(4')); 6,05 (dd, J = 5,2, 8,7, 0,4H, H-C(1')); 6,17 (dd, J = 5,4, 9,0, 0,6H, H-C(1')); 6,80-7,00 (m, 4H, H-C(ar)); 7,18-7,23 (m, 1H, H-C(ar)); 7,27-7,31 (m, 2H, H-C(ar)); 7,39-7,44 (m, 4H, H-C(ar)); 7,51-7,55 (5m, 13H, H-C(ar)); 8,14 (s, 0,6H, H-C(8)); 8,18 (s, 0,4H, H-C(8)); 8,97 (s, 0,6H, H-N(2)); 9,20 (s, 0,4H, H-N(2)); 11,95 (s, br, 1H, H-N(1)).

C) Herstellung von OligonukleotidenBeispiele C1-C10:Herstellung der Festphasengebundenen Nukleoside:

Die tritylierten Nukleoside 17, 18 und 19 werden nach den üblichen Methoden ["Oligonucleotide synthesis, a practical approach" M.J Gait; IRL Press 1984 (Oxford-Washington DC)] mittels einem Bernsteinsäure-linker an long-chain alkylamino-CPG SIGMA® geknüpft. Es werden Beladungsdichten von 20-30 µmol/g Träger erzielt (Tritylassay).

Oligonukleotid Synthese:

Die Oligonukleotid-Synthese wird auf einem DNA-Synthesizer (Pharmacia LKB Gene Assembler® Plus) gemäß den Standard Protokollen des Herstellers durchgeführt (Owners Manual Gene Assembler® Plus). Folgende Schritte im Synthesesyklus werden modifiziert: Detritylierungsschritt: 45-60 Sekunden

Detritylierungsschritt:	45-60 Sekunden
Kopplungsschritt:	15-20 eq. Phosphoramidit (0.1M in CH ₃ CN), 180 eq. Tetrazol 6 min.

Gemäss Tritylassay werden generell Kopplungsausbeuten von mehr als 97 % pro Schritt erzielt. Die Sequenzen werden im Falle der cyanoethoxy-Phosphoramidite nach üblichen Methoden entschützt und vom Träger gelöst ["Oligonucleotide synthesis, a practical approach" M.J Gait; IRL Press 1984 (Oxford-Washington DC)]. Im Falle der allyloxy-Phosphoramidite erfolgte Entschütung und Loslösung vom Trägermaterial nach (Y. Hayakawa, S. Wakabayashi, H. Kato and R. Noyori J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 1691).

Reinigung der Oligonukleotidsequenzen:

Die Oligonukleotide werden mittels HPLC auf dem System 1 getrennt und nach Entsalzung auf System 2 zur Kontrolle injiziert.

System 1: Vorsäule: Nucleogen guard column, 30x4.0 mm, ID (Macherey Nagel);
Säule: Nucelogen DEAE 60-7, 125x4.0 mm (Macherey Nagel)
A: 20 mM KH_2PO_4 in $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ 4: 1, pH 6.0
B: 1M KCl in Puffer A, pH 6.0
Fluss 1 ml/min.

System 2: Vorsäule: Rp-8 Newguard, 15x3.2 mm, 7 μm (Brownlee Labs);
Säule: Aquapore Rp-300, 220x4.6 mm, 7 μm (Brownlee Labs)
A: 0.1M Triethylammoniumacetat (TEAOAc) in H_2O , pH 7.0
B: 0.1M TEAOAc in $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ 1:4, pH 7.0
Fluss 1 ml/min.
Die Detektion erfolgt UV-spektrometrisch bei 260 nm.

Beispiel C1: Aus den Verbindungen (17) und (20) wird ein Oligonukleotid mit 6 Monomereinheiten hergestellt.

Beispiel C2: Aus den Verbindungen (18) und (22) wird ein Oligonukleotid mit 10 Monomereinheiten hergestellt.

Beispiel C3: Aus den Verbindungen (19) und (23) wird ein Oligonukleotid mit 10 Monomereinheiten hergestellt.

Beispiel C4: Aus den Verbindungen aus Beispiel B14a und B18a wird ein Oligonukleotid mit 6 Monomereinheiten hergestellt.

Beispiel C5: Aus den Verbindungen aus Beispiel B14a und B18a sowie den Verbindungen 22 und 23 wird ein Oligonukleotid mit 9 Monomereinheiten der Sequenz 5'-GGA TGG GAG-3' hergestellt.

Beispiel C6: Aus den Verbindungen 17, 20, 22 und 23 wird ein Oligonukleotid mit 9 Monomereinheiten der Sequenz 5'-CTC CCA TCC-3' hergestellt.

Beispiel C7: Aus der Verbindung 20 und konventionellen 2'-Cyanoethyldiisopropylaminophosphoramidit-Bausteinen der natürlichen 2'-Deoxyribonucleoside sowie entsprechend Nucleosid-modifizierter Festphase der Firma Pharmacia® wird ein chimäres Oligonukleotid mit 18 Monomereinheiten der Sequenz 5'-CTC GTA CC* C TTC CGG TCC-3' hergestellt, wobei * C die Position des Nucleosids gemäss Verbindung 20 angibt.

Beispiel C8: Aus der Verbindung 23 und konventionellen 2'-Cyanoethyldiisopropylaminophosphoramidit-Bausteinen der natürlichen 2'-Deoxyribonucleoside sowie entsprechend Nucleosid-modifizierter Festphase der Firma Pharmacia® wird ein chimäres Oligonukleotid mit 18 Monomereinheiten der Sequenz 5'-CTC GTA CC*A TTC CGG TCC-3' hergestellt, wobei * A die Position des Nucleosids gemäss Verbindung 23 angibt.

Beispiel C9: Aus der Verbindung 22 und konventionellen 2'-Cyanoethyldiisopropylaminophosphoramidit-Bausteinen der natürlichen 2'-Deoxyribonucleoside sowie entsprechend Nucleosid-modifizierter Festphase der Firma Pharmacia® wird ein chimäres Oligonukleotid mit 18 Monomereinheiten der Sequenz 5'-CTC GTA CC*T TTC CGG TCC-3' hergestellt, wobei * T die Position des Nucleosids gemäss Verbindung 22 angibt.

Beispiel C10: Aus der Verbindung 20 und konventionellen 2'-Cyanoethyldiisopropylaminophosphoramidit-Bausteinen der natürlichen 2'-Deoxyribonucleoside sowie entsprechend Nucleosid-modifizierter Festphase der Firma Pharmacia® wird ein chimäres Oligonukleotid mit 18 Monomereinheiten der Sequenz 5'-CGA CTA TGC AA* C * C * C * C -3' hergestellt, wobei * C die Positionen der Nucleoside gemäss Verbindung 20 angibt.

Trennung der Oligonukleotide:

Beispiel

System 1

System 2

5	C1	14 Minuten 30-45 % B in 23 Minuten	31 Minuten 0-20 % B in 40 Minuten
10	C2	31 Minuten 20-50 % B in 40 Minuten	21 Minuten 15-22 % B in 30 Minuten
15	C3*	-----	21,7 Minuten 10-17 % B in 30 Minuten
20	C4**	7,7 Minuten 55 % B isokratisch	
25	C5*	-----	9,0 Minuten 17-20 % B in 30 Minuten
30	C6*	13,2 Minuten 42-52 % B in 30 Minuten	23,2 Minuten 0-35 % B in 35 Minuten
35	C7	26,5 Minuten 40-100 % B in 30 Minuten	8,6 Minuten 25-35 % B in 20 Minuten
40	C8	25,8 Minuten 40-100 % B in 30 Minuten	8,4 Minuten 25-45 % B in 20 Minuten
45	C9	26,0 Minuten 40-100 % B in 30 Minuten	8,4 Minuten 25-35 % B in 20 Minuten
50			
55	C10	20,1 Minuten 60-85 % B in 25 Minuten	42,0 Minuten 0-25 % B in 50 Minuten

*) Präparative Trennung erfolgt mittels System 2.

**) Trennsystem: Säule: MonoQ HR5/5 (Pharmacia®)

A: 0,01 M NaOH in H₂O

B: 0,01 M NaOH, 1M NaCl in H₂O

Fluss 1 ml/min.

Detektion: 260 nm.

D) Anwendungsbeispiele

Beispiel D1: Wechselwirkung der Oligonukleotide gemäss den Beispielen C2 und C3 mit Polynukleotiden.

Die Wechselwirkung der Oligonukleotide gemäss den Beispielen C2 und C3 mit den entsprechenden basenkomplementären Oligo- und Polymeren der natürlichen Desoxy- und Ribonukleoside werden durch das Aufzeichnen von UV-Schmelzkurven und den daraus ermittelten T_m-Werten charakterisiert. Diese Standardmethode ist zum Beispiel von L.A. Marky et al. in Biopolymers, Band 26, Seiten 1601 ff (1987) beschrieben. Es wird eine Lösung der Oligonukleotide gemäss den Beispielen C2 und C3 und der entsprechenden basenkomplementären natürlichen Oligo- beziehungsweise Polynukleotide (siehe Tabelle 1, c = 45 µM) in 10 mM Tris.HCl, 0,15 M NaCl, pH = 7,0 hergestellt, und die Änderung der Extinktion bei 260 nm in Abhängigkeit von der Temperatur (0 bis 70 °C) aufgezeichnet. Aus den erhaltenen Schmelzkurven wird der T_m-Wert ermittelt (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1:

Komplex	T _m -Wert (°C)
C2 · dA-10	11,7
C2 · poly dA	7,0
C2 · poly A	20,0
C3 · poly U	45,5
C3 · dT-10	25,6
C4 · d(C) ₆ (6,7 µM in Duplex)	16,2
C5 · d(CTC CCA TCC) (5,0 µM in Duplex)	23,9
C6 · d(GGA TGG GAG) (5,0 µM in Duplex)	35,3
C7 · r(GGA CCG GAA GGG UAC GAG)	67,5*)
C8 · r(GGA CCG GAA UGG UAC GAG)	61,2*)
C9 · r(GGA CCG GAA AGG UAC GAG)	63,4*)
C10 · r(GGG GUU GCA UAG UCG)	59,0*)

*) Duplexkonzentration = 4 µM in 10 mM H₂PO₄⁻/HPO₄²⁻, 0,1 mM EDTA, NaCl, Σ[Na⁺] = 0,1 M, pH 7,0.

Beispiel D2: Enzymatische Hydrolyse des Oligonukleotids gemäss Beispiel C2.

Je 0,15 O.D.²⁶⁰-Einheiten des Decanukleotids gemäss Beispiel C2 beziehungsweise des natürlichen Oligomeren dT-10 als Standard in 100 µl des entsprechenden Puffers A, B oder C werden bei 37 °C mit der jeweils angegebenen Menge des entsprechenden Enzyms inkubiert. Nach der angegebenen Zeit wird die Reaktion abgebrochen, das Reaktionsgemisch durch HPLC chromatographisch aufgetrennt und die Spaltprodukte durch Peakflächenintegration bei 260 nm quantifiziert. In Tabelle 2 ist jeweils der prozentuale Anteil der Summe aller Spaltprodukte relativ zur gesamten Menge an Oligonukleotiden angegeben.

Puffer A (Schlangengift PDE): 0,1 M Tris-HCl, pH 8,5.

Puffer B (Nuklease S1): 33 mM Na-Acetat, 50 mM NaCl, 0,03 mM ZnSO₄, pH 4,5.

Puffer C (Kalbsmilz PDE): 0,1 M Ammoniumacetat, pH 6,5.

Die Ergebnisse sind in nachfolgender Tabelle 2 aufgeführt:

Tabelle 2:

Enzym	Standard-Decamer (dT-10)	Beispiel C2	Verhältnis dT-10:C2
Schlangengift PDE* (EC 3.1.15.1) 1,5 x 10 ⁻⁴ U (3'-Exonuklease)	95 % (5 Minuten)	28 % (5 Minuten)	3,4

* Zusätzlich 5 µ alkalische Phosphatase (EC 3.1.3.1)

Tabelle 2: (fortgesetzt)

Enzym	Standard-Decamer (dT-10)	Beispiel C2	Verhältnis dT-10:C2
Nuklease S1 (EC 3.1.30.1) 10 μ (Exo/Endonuklease)	100 % (5 Minuten)	0 (5 Minuten) 20 % (60 Minuten)	≥ 100
Kalbsmilz PDE (EC 3.1.16.1) a) 0,024 U b) 0,24 U (5'-Exonuklease)	a) 91 % (5 Minuten)	b) 12 % (16 Stunden)	2×10^3

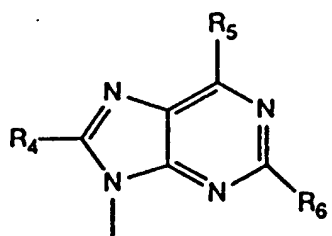
Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I in Form ihrer Racemate oder Enantiomeren,

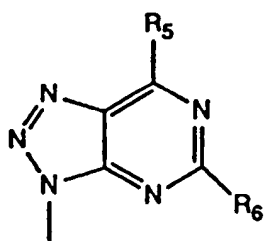


worin R_1 und R_2 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe stehen und B einen Purin- oder Pyrimidinrest oder ein Analoges davon bedeutet.

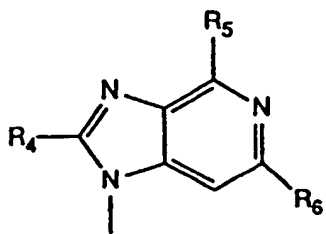
2. Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1, worin R_1 und R_2 je für Wasserstoff stehen.
3. Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1, worin R_1 und R_2 unabhängig voneinander lineares oder verzweigtes C_1 - C_8 -Alkyl, C_7 - C_{12} -Aralkyl, Triphenylsilyl, Alkyldiphenylsilyl, Dialkylphenylsilyl und Trialkylsilyl mit 1 bis 20 C-Atomen in den Alkylgruppen, C_2 - C_{12} -Acyl, R_3 - SO_2 -, worin R_2 C_1 - C_{12} -Alkyl, C_5 - oder C_6 -Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, C_1 - C_{12} -Alkylphenyl, C_1 - C_{12} -Alkylbenzyl, oder Halogenphenyl oder Halogenbenzyl bedeutet, oder C_1 - C_{12} -Alkoxy-carbonyl, Phenylloxycarbonyl, Benzylloxycarbonyl, Methyl- oder Methoxy- oder Chlorphenylloxycarbonyl oder -benzyloxycarbonyl darstellen.
4. Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 3, worin R_1 und R_2 unabhängig voneinander lineares oder verzweigtes C_1 - C_4 -Alkyl, C_7 - C_{12} -Aralkyl, Trialkylsilyl mit 1 bis 12 C-Atomen in den Alkylgruppen, C_2 - C_8 -Acyl, R_3 - SO_2 -, worin R_3 C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl, Benzyl, C_1 - C_4 -Alkylphenyl, C_1 - C_4 -Alkylbenzyl, oder Halogenphenyl oder Halogenbenzyl bedeutet, oder C_1 - C_8 -Alkoxy-carbonyl, Phenoxy-carbonyl oder Benzylloxycarbonyl darstellen.
5. Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1, worin R_1 und R_2 gleiche Schutzgruppen bedeuten.
6. Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1, worin R_1 und R_2 Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl, n-, i- und t-Butyl; Benzyl, Methylbenzyl, Dimethylbenzyl, Methoxybenzyl, Dimethoxybenzyl, Brombenzyl; Diphenylmethyl, Di(methylphenyl)methyl, Di(dimethylphenyl)methyl, Di(methoxyphenyl)methyl, Di(dimethoxyphenyl)methyl, Trityl, Tri(methylphenyl)methyl, Tri(dimethylphenyl)methyl, Tri(methoxyphenyl)methyl, Tri(dimethoxyphenyl)methyl; Trimethylsilyl, Triethylsilyl, Tri-n-propylsilyl, i-Propyl-dimethylsilyl, t-Butyl-dimethylsilyl, t-Butyl-diphenylsilyl, n-Octyl-dimethylsilyl, (1,1,2,2-Tetramethylethyl)-dimethylsilyl; Acetyl, Propanoyl, Butanoyl, Pentanoyl, Hexanoyl, Benzoyl, Methylbenzoyl, Methoxybenzoyl, Chlorbenzoyl und Brombenzoyl; Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Phenyl-, Benzyl-, p-Brom-, p-Methoxy- und p-Methylphenylsulfonyl; Methoxy-, Ethoxy-, n- oder i-Propoxy- oder n-, i- oder t-Butoxy-carbonyl, oder Phenylloxycarbonyl, Benzylloxycarbonyl, Methyl- oder Methoxy- oder Chlorphenylloxycarbonyl oder -benzyloxycarbonyl darstellen.
7. Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1, worin B als Purinrest oder einem Analogem davon einen Rest der Formeln II, IIa, IIb, IIc, IId oder IIe darstellt,



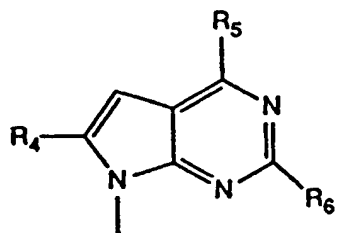
(II),



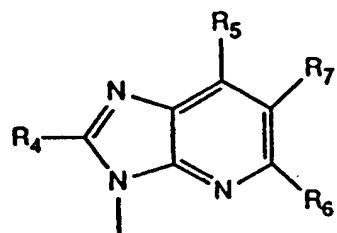
(IIa),



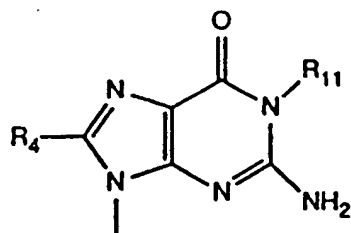
(IIb),



(IIc),



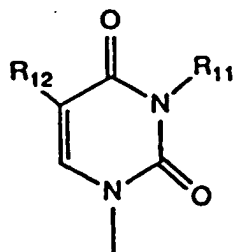
(IIId),



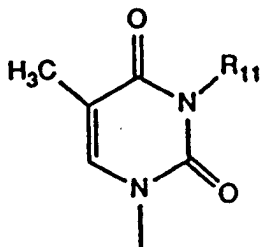
(IIc),

worin R_4 für H, Cl, Br oder OH steht, und R_5 , R_6 und R_7 unabhängig voneinander H, OH, SH, NH_2 , $NHNH_2$, $NHOH$, $NHOAlkyl$ mit 1 bis 12 C-Atomen, F, Cl, Br, Alkyl oder Hydroxyalkyl oder Aminoalkyl oder Alkoxy oder Alkylthio mit 1 bis 12 C-Atomen, wobei die Hydroxyl- und Aminogruppen unsubstituiert oder mit einer Schutzgruppe substituiert sind, Phenyl, Benzyl, Primäramino mit 1 bis 20 C-Atomen oder Sekundäramino mit 2 bis 30 C-Atomen bedeuten, und R_{11} H oder C_1 - C_4 -Alkyl darstellt.

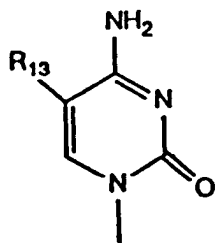
8. Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 7, worin die Schutzgruppe für Hydroxyl- und Aminogruppen C_1 - C_8 -Acyl darstellt.
9. Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 7, worin Primäramino 1 bis 12 C-Atome und das Sekundäramino 2 bis 12 C-Atome enthält.
10. Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 7, worin es sich bei dem Primäramino und Sekundäramino um Reste der Formel R_8R_9N handelt, worin R_8 für H steht oder unabhängig die Bedeutung von R_9 hat, und R_9 C_1 - C_{20} -Alkyl, -Aminoalkyl, -Hydroxyalkyl, Carboxyalkyl oder Carbalkoxyalkyl, wobei die Carbalkoxygruppe 2 bis 8 C-Atome enthält und die Alkylgruppe 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 C-Atome; C_2 - C_{20} -Alkenyl; Phenyl, Mono- oder Di-(C_1 - C_4 -Alkyl- oder Alkoxy)phenyl, Benzyl, Mono- oder Di-(C_1 - C_4 -Alkyl- oder -Alkoxy)benzyl; oder 1,2-, 1,3- oder 1,4-Imidazolyl- C_1 - C_6 -Alkyl darstellt, oder R_8 und R_9 zusammen Tetra- oder Pentamethylen, 3-Oxa-1,5-pentyl, $-CH_2-NR_{10}-CH_2CH_2-$ oder $-CH_2CH_2-NR_{10}-CH_2CH_2-$ darstellen, worin R_{10} für H oder C_1 - C_4 -Alkyl steht, wobei die Aminogruppe im Aminoalkyl unsubstituiert oder mit ein oder zwei C_1 - C_4 -Alkyl oder -Hydroxyalkylgruppen substituiert ist, und die Hydroxylgruppe im Hydroxyalkyl gegebenenfalls mit C_1 - C_4 -Alkyl verethert ist.
11. Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 9, worin es sich bei dem Primäramino und Sekundäramino um Methyl-, Ethyl-, Dimethyl-, Diethyl-, Allyl-, Mono- oder Di-(hydroxy-eth-2-yl)-, Phenyl- und Benzyl-, Acetyl- und Benzoylamino.
12. Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 7, worin R_4 in den Formeln II, IIb, IIc, IId und IIe für Wasserstoff steht.
13. Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 7, worin R_7 in Formel IId für Wasserstoff steht.
14. Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 7, worin R_5 und R_6 in den Formeln II, IIa, IIb, IIc, IId und IIe unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, SH, NH_2 , $NHOH$, $NHNH_2$, Methylamino, Dimethylamino, Benzoylamino, Methoxy, Ethoxy und Methylthio darstellen.
15. Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1, worin B ein Purinrest oder ein Rest eines Purinanalogen aus der Reihe Adenin, N-Methyladenin, N-Benzoyladenin, 2-Methyladenin, 2-Methylthioadenin, 2-Aminoadenin, 3-Carbaadenin, 7-Carbaadenin, 1-Carbaadenin, 6-Hydroxypurin, 2-Amino-6-chlorpurin, 2-Amino-6-methylthiopurin, 2-Amino-6-hydroxypurin, 3-Carba-6-chlorpurin, Guanin, 2-Methylguanin.
16. Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1, worin B in Formel I als analoger Pyrimidinrest ein Uracil-, Thymin- oder Cytosinrest der Formeln III, IIIa und IIIb darstellt,



(III),



(IIIa)

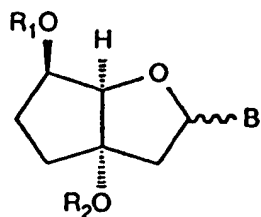


(IIIb),

worin R_{11} H oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeutet, und R_{12} und R_{13} unabhängig voneinander H, OH, SH, NH_2 , $NHNH_2$, $NHOH$, NHO Alkyl mit 1 bis 12 C-Atomen, F, Cl, Br, Alkyl oder Hydroxyalkyl oder Aminoalkyl oder Alkoxy oder Alkylthio mit 1 bis 12 C-Atomen, wobei die Hydroxyl- und Aminogruppen unsubstituiert oder mit einer Schutzgruppe substituiert sind, Phenyl, Benzyl, Primäramino mit 1 bis 20 C-Atomen oder Sekundäramino mit 2 bis 30 C-Atomen bedeuten, und die Wasserstoffatome der NH_2 -Gruppe in Formel IIIb unsubstituiert oder mit C_1 - C_6 -Alkyl, Benzoyl oder Benzyl substituiert sind, sowie die Dihydroderivate der Reste der Formeln III, IIIa und IIIb.

17. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 16, worin R_{12} H, C_1 - C_6 -Alkyl oder -Hydroxyalkyl, F, Cl, Br, NH_2 , Benzoylamino, Mono- oder Di- C_1 - C_6 -alkylamino darstellt.
18. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 16, worin R_{13} H, C_1 - C_6 -Alkyl oder -Alkoxy oder -Hydroxyalkyl, F, Cl, Br, NH_2 , Benzoylamino, Mono- oder Di- C_1 - C_6 -alkylamino darstellt.
19. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 17, worin R_{12} H, F, Cl, Br, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$ oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeutet.
20. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 18, worin R_{13} H, C_1 - C_4 -Alkyl, NH_2 , $NHCH_3$ oder $(CH_3)_2N$ bedeutet.
21. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, worin B als Rest eines Pyrimidinanalogen sich von Uracil, Thymin, Cytosin, 5-Fluoruracil, 5-Chloruracil, 5-Bromuracil, Dihydrouracil, Pseudouracil, 1-Methylpseudouracil, 5-Methyluracil, 3-Methylcytosin und 5-Methylcytosin ableitet.
22. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie den α - und β -Anomeren der

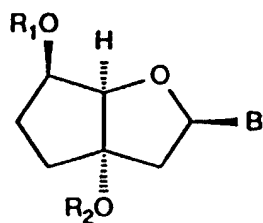
Formel IV entsprechen,



(IV),

worin R_1 , R_2 und B die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

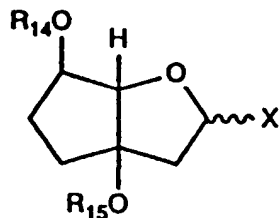
23. Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass sie den β -Anomeren der Formel IVa entsprechen,



(IVa),

worin R_1 , R_2 und B die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

24. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formeln I, IV oder IVa gemäss einem der Ansprüche 1 bis 23, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel V in Form ihrer Racemate oder Enantiomeren,

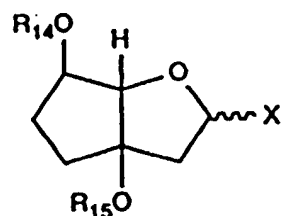


(V),

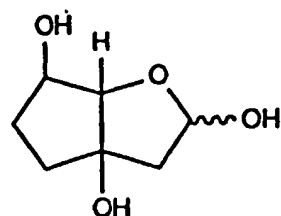
worin R_{14} und R_{15} für gleiche oder verschiedene Schutzgruppen stehen und X eine Abgangsgruppe bedeutet, mit einem Purin, Purinanalogen oder Pyrimidinanalogen umgesetzt und anschliessend gegebenenfalls die Schutzgruppen entfernt.

25. Verfahren gemäss Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei der Abgangsgruppe um Halogen, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_8 -Acyloxy oder um $R_{16}SO_3$ handelt, worin R_{16} C_1 - C_6 -Alkyl oder -Halogenalkyl, unsubstituiertes oder mit ein bis drei Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl oder -Alkoxy substituiertes Phenyl oder Benzyl bedeutet.

26. Verbindungen der Formeln V und Va in Form ihrer Racemate oder Enantiomeren,



(V),



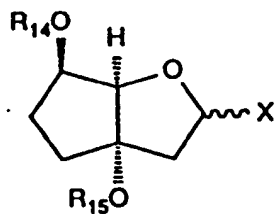
(Va),

worin R_{14} und R_{15} für gleiche oder verschiedene Schutzgruppen stehen und X eine Abgangsgruppe bedeutet.

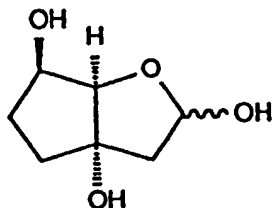
27. Verbindungen der Formeln V und Va gemäß Anspruch 26, worin es sich bei der Abgangsgruppe um Halogen, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_8 -Acyloxy oder um $R_{16}SO_3$ handelt, worin R_{16} C_1 - C_6 -Alkyl oder -Halogenalkyl, unsubstituiertes oder mit ein bis drei Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl oder -Alkoxy substituiertes Phenyl oder Benzyl bedeutet.

28. Verbindungen der Formeln V und Va gemäß Anspruch 27, worin es sich bei der Abgangsgruppe um $CH_3C(O)O$ handelt.

29. Verbindungen gemäß Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, dass sie den Enantiomeren der Formeln VI und VIa entsprechen,



(VI),

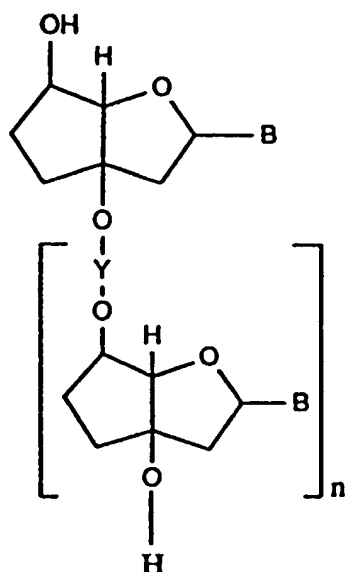


(VIa),

worin R_{14} , R_{15} und X die in Anspruch 25 angegebenen Bedeutungen haben.

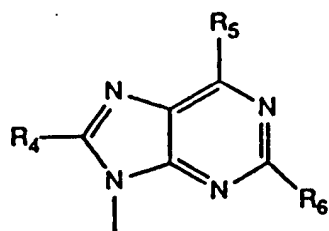
30. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 in Form von Racematen oder Enantiomeren zur Herstellung von Oligonukleotiden, die gleiche oder verschiedene Monomereinheiten von Verbindungen der Formel I oder Monomereinheiten von anderen Nukleosiden enthalten, wobei die Oligonukleotide 2 bis 200 Monomereinheiten enthalten.

31. Verwendung gemäss Anspruch 30 zur Herstellung von Oligonukleotiden mit 2 bis 100 Monomereinheiten.
32. Verwendung gemäss Anspruch 30 zur Herstellung von Oligonukleotiden mit 2 bis 50 Monomereinheiten.
33. Verwendung gemäss Anspruch 30 zur Herstellung von Oligonukleotiden mit 2 bis 20 Monomereinheiten.
34. Verwendung gemäss Anspruch 30 zur Herstellung von Oligonukleotiden mit gleichen Monomereinheiten von Verbindungen der Formel I.
35. Oligonukleotide der Formel VII

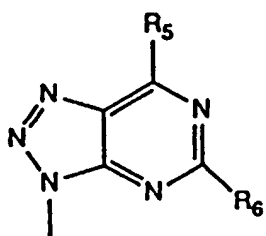


worin B einen Purin- oder Pyrimidinrest oder ein Analoges davon bedeutet, n für eine Zahl von 2 bis 200 steht und Y für eine Nukleotid-Brückengruppe steht.

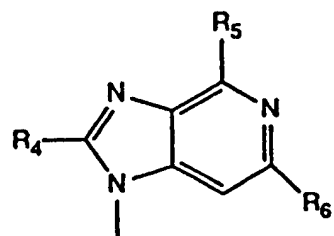
36. Oligonukleotide der Formel VII gemäss Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei der Brückengruppe um $-P(O)O^-$, $-P(O)S^-$, $-P(S)S^-$, $-P(O)R_{17}$, $-P(O)OR_{18}$, $-P(O)NR_{19}R_{20}$, $-CO-$ oder $-CON(R_{18})_2-$ handelt, worin R_{17} H oder C_1-C_6 -Alkyl darstellt und R_{18} C_1-C_6 -Alkyl bedeutet und R_{19} und R_{20} unabhängig voneinander die Bedeutung von R_{17} haben.
37. Oligonukleotide der Formel VII gemäss Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei der Brückengruppe um $-P(O)O^-$ handelt.
38. Oligonukleotide der Formel VII gemäss Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, dass n für eine Zahl von 2 bis 100 steht.
39. Oligonukleotide der Formel VII gemäss Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, dass n für eine Zahl von 2 bis 50 steht.
40. Oligonukleotide der Formel VII gemäss Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, dass n für eine Zahl von 2 bis 20 steht.
41. Oligonukleotide der Formel VII gemäss Anspruch 35, worin B als Purinrest oder einem Analogem davon einen Rest der Formeln II, IIa, IIb, IIc, IId oder IIe darstellt,



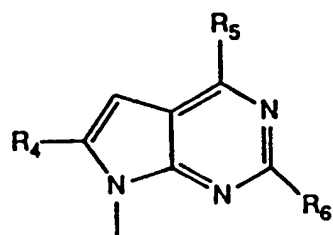
(II),



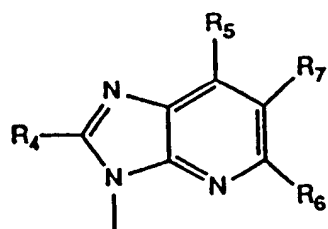
(IIa),



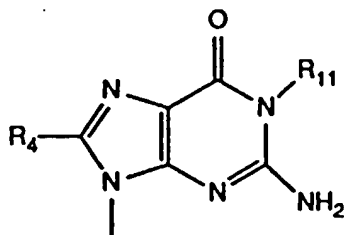
(IIb),



(IIc),



(IIId),



(IIc),

worin R_4 für H, Cl, Br oder OH steht, und R_5 , R_6 und R_7 unabhängig voneinander H, OH, SH, NH_2 , $NHNH_2$, $NHOH$, $NHOAlkyl$ mit 1 bis 12 C-Atomen, F, Cl, Br, Alkyl oder Hydroxyalkyl oder Aminoalkyl oder Alkoxy oder Alkylthio mit 1 bis 12 C-Atomen, wobei die Hydroxyl- und Aminogruppen unsubstituiert oder mit einer Schutzgruppe substituiert sind, Phenyl, Benzyl, Primäramino mit 1 bis 20 C-Atomen oder Sekundäramino mit 2 bis 30 C-Atomen bedeuten, und R_{11} H oder C_1 - C_4 -Alkyl darstellt.

42. Oligonukleotide der Formel VII gemäss Anspruch 41, worin die Schutzgruppe für Hydroxyl- und Aminogruppen C_1 - C_8 -Acyl darstellt.

43. Oligonukleotide der Formel VII gemäss Anspruch 41, worin das Primäramino 1 bis 12 C-Atome und das Sekundäramino 2 bis 12 C-Atome enthält.

44. Oligonukleotide der Formel VII gemäss Anspruch 41, worin es sich bei dem Primäramino und Sekundäramino um Reste der Formel R_8R_9N handelt, worin R_8 für H steht oder unabhängig die Bedeutung von R_9 hat, und R_9 C_1 - C_{20} -Alkyl, -Aminoalkyl, -Hydroxyalkyl; Carboxyalkyl oder Carbalkoxyalkyl, wobei die Carbalkoxygruppe 2 bis 8 C-Atome enthält und die Alkylgruppe 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 C-Atome; C_2 - C_{20} -Alkenyl; Phenyl, Mono- oder Di- $(C_1$ - C_4 -Alkyl- oder Alkoxy)phenyl, Benzyl, Mono- oder Di- $(C_1$ - C_4 -Alkyl- oder -Alkoxy)benzyl; oder 1,2-, 1,3- oder 1,4-Imidazolyl- C_1 - C_6 -Alkyl darstellt, oder R_8 und R_9 zusammen Tetra- oder Pentamethylen, 3-Oxa-1,5-pentilen, $-CH_2-NR_{10}-CH_2CH_2-$ oder $-CH_2CH_2-NR_{10}-CH_2CH_2-$ darstellen, worin R_{10} für H oder C_1 - C_4 -Alkyl steht, wobei die Aminogruppe im Aminoalkyl unsubstituiert oder mit ein oder zwei C_1 - C_4 -Alkyl oder -Hydroxyalkylgruppen substituiert ist, und die Hydroxylgruppe im Hydroxyalkyl gegebenenfalls mit C_1 - C_4 -Alkyl verethert ist.

45. Oligonukleotide der Formel VII gemäss Anspruch 44, worin es sich bei dem Primäramino und Sekundäramino um Methyl-, Ethyl-, Dimethyl-, Diethyl-, Allyl-, Mono- oder Di-(hydroxy-eth-2-yl)-, Phenyl- und Benzyl-, Acetyl- und Benzoylamino handelt.

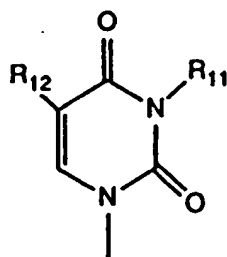
46. Oligonukleotide der Formel VII gemäss Anspruch 41, worin R_4 in den Formeln II, IIb, IIc, IId und IIe für Wasserstoff steht.

47. Oligonukleotide der Formel VII gemäss Anspruch 41, worin R_7 in Formel IId für Wasserstoff steht.

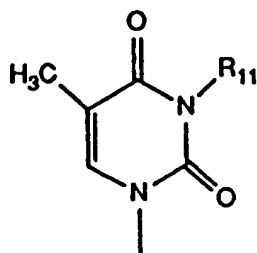
48. Oligonukleotide der Formel VII gemäss Anspruch 41, worin R_5 und R_6 in den Formeln II, IIa, IIb, IIc, IId und IIe unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, SH, NH_2 , $NHOH$, $NHNH_2$, Methylamino, Dimethylamino, Benzoylamino, Methoxy, Ethoxy und Methylthio darstellen.

49. Oligonukleotide der Formel VII gemäss Anspruch 41, worin B ein Purinrest oder ein Rest eines Purinanalogen Reihe Adenin, N-Methyladenin, N-Benzoyladenin, 2-Methyladenin, 2-Methylthioadenin, 2-Aminoadenin, 3-Carbaadenin, 7-Carbaadenin, 1-Carbaadenin, 6-Hydroxypurin, 2-Amino-6-chlorpurin, 2-Amino-6-methylthiopurin, 2-Amino-6-hydroxypurin, 3-Carba-6-chlorpurin, Guanin, 2-Methylguanin.

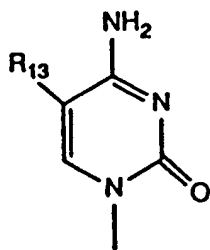
50. Oligonukleotide der Formel VII gemäss Anspruch 35, worin B in Formel VII als analoger Pyrimidinrest ein Uracil-, Thymin- oder Cytosinrest der Formeln III, IIIa und IIIb darstellt,



(III),



(IIIa)



(IIIb),

worin R_{11} H oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeutet, und R_{12} und R_{13} unabhängig voneinander H, OH, SH, NH_2 , $NHNH_2$, $NHOH$, NHO Alkyl mit 1 bis 12 C-Atomen, F, Cl, Br, Alkyl oder Hydroxyalkyl oder Aminoalkyl oder Alkoxy oder Alkylthio mit 1 bis 12 C-Atomen, wobei die Hydroxyl- und Aminogruppen unsubstituiert oder mit einer Schutzgruppe substituiert sind, Phenyl, Benzyl, Primäramino mit 1 bis 20 C-Atomen oder Sekundäramino mit 2 bis 30 C-Atomen bedeuten, und die Wasserstoffatome der NH_2 -Gruppe in Formel IIIb unsubstituiert oder mit C_1 - C_6 -Alkyl, Benzoyl oder Benzyl substituiert sind, sowie die Dihydroderivate der Reste der Formeln III, IIIa und IIIb.

51. Oligonukleotide der Formel VII gemäss Anspruch 50, worin R_{12} H, C_1 - C_6 -Alkyl oder -Hydroxyalkyl, F, Cl, Br, NH_2 , Benzoylamino, Mono- oder Di- C_1 - C_6 -alkylamino darstellt.

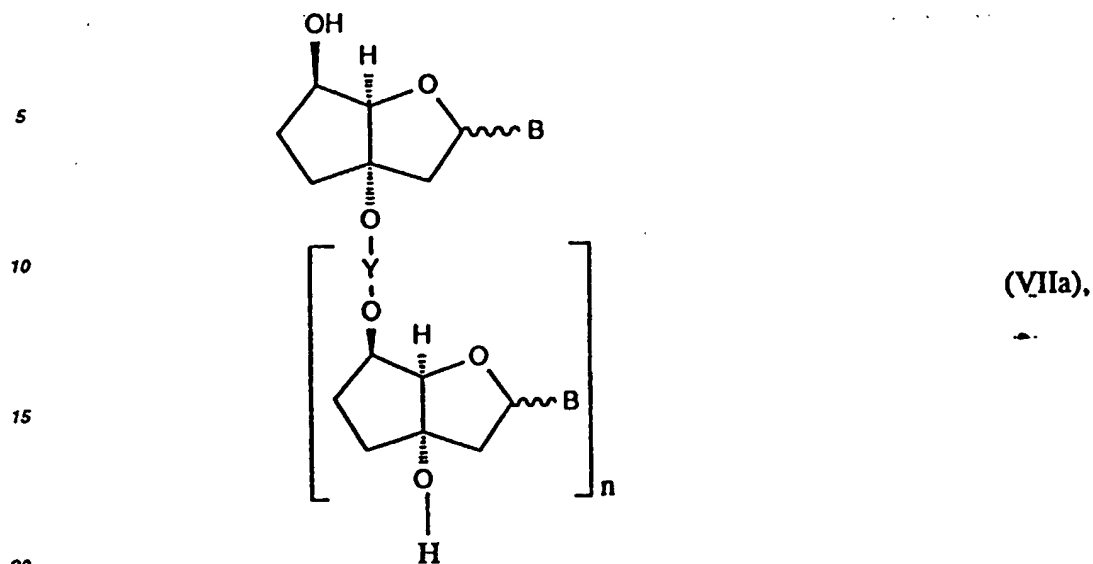
52. Oligonukleotide der Formel VII gemäss Anspruch 50, worin R_{13} H, C_1 - C_6 -Alkyl oder -Alkoxy oder -Hydroxyalkyl, F, Cl, Br, NH_2 , Benzoylamino, Mono- oder Di- C_1 - C_6 -alkylamino darstellt.

53. Oligonukleotide der Formel VII gemäss Anspruch 51, worin R_{12} H, F, Cl, Br, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$ oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeutet.

54. Oligonukleotide der Formel VII gemäss Anspruch 52, worin R_{13} H, C_1 - C_4 -Alkyl, NH_2 , $NHCH_3$ oder $(CH_3)_2N$ dar bedeutet.

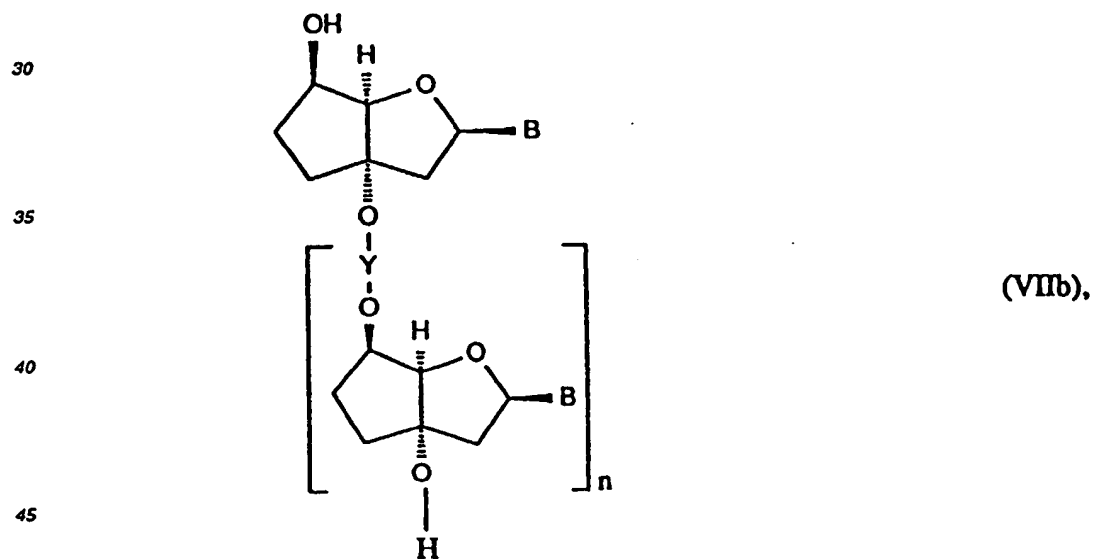
55. Oligonukleotide der Formel VII gemäss Anspruch 50, worin B als Rest eines Pyrimidinanalogen sich von Uracil, Thymin, Cytosin, 5-Fluoruracil, 5-Chloruracil, 5-Bromuracil, Dihydrouracil, Pseudouracil, 1-Methylpseudouracil, 5-Methyluracil, 3-Methylcytosin und 5-Methylcytosin ableitet.

56. Oligonukleotide der Formel VII gemäss Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, dass sie der Formel VIIa entsprechen,



worin B, Y und n die in Anspruch 35 angegebenen Bedeutungen haben.

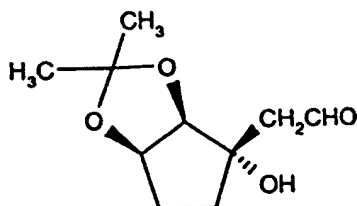
- 25 57. Oligonukleotide der Formel VII gemäss Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, dass sie der Formel VIIb entsprechen,



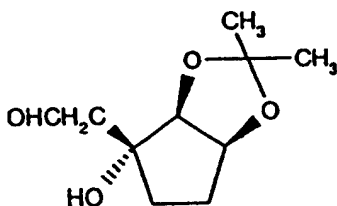
worin B, Y und n die in Anspruch 35 angegebenen Bedeutungen haben.

- 50 58. Oligonukleotide der Formel VIIb gemäss Anspruch 57, worin B für 9-Adenyl und n für 10 stehen.
59. Oligonukleotide der Formel VIIb gemäss Anspruch 57, worin B für Cytosyl und n für 6 stehen.
- 55 60. Oligonukleotide der Formel VIIb gemäss Anspruch 57, worin B für Thymidyl und n für 10 stehen.
61. Verwendung der Oligonukleotide der Formeln VII, VIIa oder VIIb als Diagnostika zum Nachweis von viralen Infektionen oder genetisch bedingten Krankheiten.

62. Nukleoside der Formeln I, IV oder VIa oder der Oligonukleotide der Formeln VII, VIIa oder VIIb zur Anwendung in einem therapeutischen Verfahren zur Behandlung von Krankheiten bei Warmblütern einschliesslich des Menschen durch Inaktivierung von Nukleotidsequenzen im Körper.
- 5 63. Pharmazeutisches Präparat, enthaltend eine wirksame Menge eines Nukleosids der Formeln I, IV oder VIa oder eines Oligonukleotids der Formeln VII, VIIa oder VIIb alleine oder zusammen mit anderen Wirkstoffen, ein pharmazeutisches Trägermaterial und gegebenenfalls Hilfsstoffe.
- 10 64. Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates gemäss Anspruch 63, dadurch gekennzeichnet, dass man eine wirksame Menge eines Nukleosids der Formeln I, IV oder VIa gemäss einem der Ansprüche 1 bis 23 oder eines Oligonukleotids der Formeln VII, VIIa oder VIIb gemäss einem der Ansprüche 35 bis 60, alleine oder zusammen mit anderen Wirkstoffen, mit einem pharmazeutischen Trägermaterial und gegebenenfalls Hilfsstoffen versetzt.
- 15 65. Verfahren zur Herstellung eines Oligonukleotids der Formeln VII, VIIa oder VIIb gemäss einem der Ansprüche 35 bis 60, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel I, IV oder VIa gemäss einem der Ansprüche 1 bis 23 bei der Oligonukleotidsynthese eingesetzt wird.
- 20 66. Verfahren gemäss Anspruch 65, dadurch gekennzeichnet, dass das Oligonukleotid 2 bis 100 Monomereinheiten aufweist.
67. Verfahren gemäss Anspruch 65, dadurch gekennzeichnet, dass das Oligonukleotid 2 bis 50 Monomereinheiten aufweist.
- 25 68. Verfahren gemäss Anspruch 65, dadurch gekennzeichnet, dass das Oligonukleotid 2 bis 20 Monomereinheiten aufweist.
69. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel Va gemäss Anspruch 26 oder der Formel VIa gemäss Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel H oder der Formel J oder das Racemat



(H),



(J),

in Gegenwart von wässrigen Säuren oder sauren Ionenaustauschern in Gegenwart von Wasser hydrolysiert und cyclisiert wird.

70. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel V gemäss einem der Ansprüche 26 bis 28 oder der Formel VI gemäss Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, dass bei einer Verbindung der Formel Va gemäss Anspruch 26 oder der Formel VIa gemäss Anspruch 29 die anomere Hydroxylgruppe durch eine Abgangsgruppe X ersetzt

und die Schutzgruppen R_{14} und R_{15} eingeführt werden.

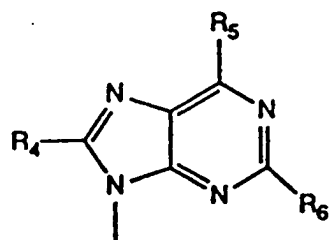
Claims

1. A compound of the formula I in the form of a racemate or enantiomer thereof,

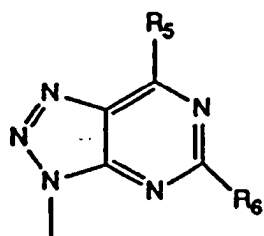


in which R_1 and R_2 independently of one another are hydrogen or a protective group, and B is a purine or pyrimidine radical or an analogue thereof.

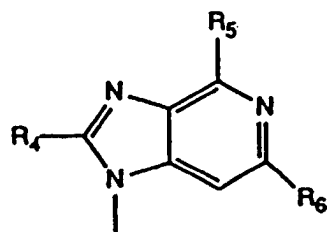
2. A compound of the formula I according to claim 1, in which R_1 and R_2 are in each case hydrogen.
3. A compound of the formula I according to claim 1, in which R_1 and R_2 independently of one another are linear or branched C_1 - C_8 alkyl, C_7 - C_{12} aralkyl, triphenylsilyl, alkylidiphenylsilyl, dialkylphenylsilyl and trialkylsilyl, having 1 to 20 C atoms in the alkyl groups, C_2 - C_{12} acyl, R_3 - SO_2 -, in which R_3 is C_1 - C_{12} alkyl, C_5 cycloalkyl or C_6 cycloalkyl, phenyl, benzyl, C_1 - C_{12} alkylphenyl, C_1 - C_{12} alkylbenzyl, or halophenyl or halobenzyl, or R_1 and R_2 are C_1 - C_{12} alkoxycarbonyl, phenyloxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, methyl- or methoxy- or chlorophenyloxycarbonyl or -benzyloxycarbonyl.
4. A compound of the formula I according to claim 3, in which R_1 and R_2 independently of one another are linear or branched C_1 - C_4 alkyl, C_7 - C_{12} aralkyl, trialkylsilyl having 1 to 12 C atoms in the alkyl groups, C_2 - C_8 acyl, R_3 - SO_2 -, in which R_3 is C_1 - C_6 alkyl, phenyl, benzyl, C_1 - C_4 alkylphenyl, C_1 - C_4 alkylbenzyl, or halophenyl or halobenzyl, or R_1 and R_2 are C_1 - C_8 alkoxycarbonyl, phenoxycarbonyl or benzyloxycarbonyl.
5. A compound of the formula I according to claim 1, in which R_1 and R_2 are identical protective groups.
6. A compound of the formula I according to claim 1, in which R_1 and R_2 are methyl, ethyl, n- and i-propyl or n-, i- and t-butyl; benzyl, methylbenzyl, dimethylbenzyl, methoxybenzyl, dimethoxybenzyl, bromobenzyl; diphenylmethyl, di(methylphenyl)methyl, di(dimethylphenyl)methyl, di(methoxyphenyl)methyl, di(dimethoxyphenyl)methyl, trityl, tri(methylphenyl)methyl, tri(dimethylphenyl)methyl, tri(methoxyphenyl)methyl, tri(dimethoxyphenyl)methyl; trimethylsilyl, triethylsilyl, tri-n-propylsilyl, i-propyldimethylsilyl, t-butyldimethylsilyl, t-butyldiphenylsilyl, n-octyldimethylsilyl, (1,1,2,2-tetramethylethyl)dimethylsilyl; acetyl, propanoyl, butanoyl, pentanoyl, hexanoyl, benzoyl, methylbenzoyl, methoxybenzoyl, chlorobenzoyl and bromobenzoyl; methyl-, ethyl-, propyl-, butyl-, phenyl-, benzyl-, p-bromo-, p-methoxy- and p-methylphenylsulfonyl; methoxy-, ethoxy-, n- or i-propoxy- or n-, i- or t-butoxycarbonyl, or phenyloxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, methyl- or methoxy- or chlorophenyloxycarbonyl or -benzyloxycarbonyl.
7. A compound of the formula I according to claim 1, in which B, as a purine radical or an analogue thereof, is a radical of the formulae II, IIa, IIb, IIc, IId or IIe



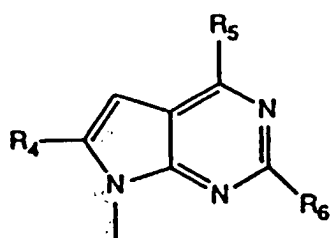
(II),



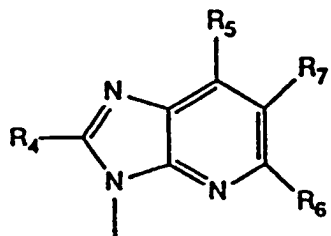
(IIa),



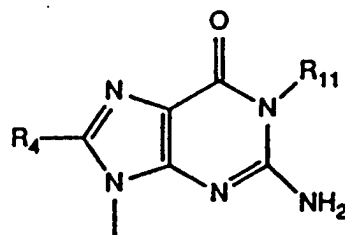
(IIb),



(IIc),



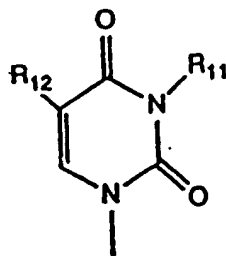
(IId),



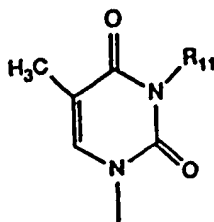
(IIc).

in which R_4 is H, Cl, Br or OH, and R_5 , R_6 and R_7 independently of one another are H, OH, SH, NH_2 , $NHNH_2$, $NHOH$, $NHOalkyl$ having 1 to 12 C atoms, F, Cl, Br, alkyl or hydroxyalkyl or aminoalkyl or alkoxy or alkylthio, having 1 to 12 C atoms, the hydroxyl and amino groups being unsubstituted or substituted by a protective group, or are phenyl, benzyl, primary amino having 1 to 20 C atoms or secondary amino having 2 to 30 C atoms, and R_{11} is H or C_1 - C_4 alkyl.

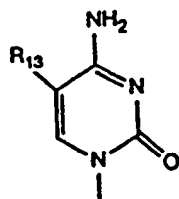
8. A compound of the formula I according to claim 7, in which the protective group for hydroxyl and amino groups is C_1 - C_8 acyl.
9. A compound of the formula I according to claim 7, in which the primary amino has 1 to 12 C atoms and the secondary amino has 2 to 12 C atoms.
10. A compound of the formula I according to claim 7, in which the primary amino and secondary amino are radicals of the formula R_8R_9N in which R_8 is H or independently has the meaning of R_9 , and R_9 is C_1 - C_{20} alkyl, C_1 - C_{20} aminoalkyl, C_1 - C_{20} hydroxyalkyl; carboxyalkyl or carbalkoxyalkyl, the carbalkoxy group having 2 to 8 C atoms and the alkyl group having 1 to 6, preferably 1 to 4, C atoms; C_2 - C_{20} alkenyl; phenyl, mono- or di(C_1 - C_4 alkyl- or C_1 - C_4 alkoxy)phenyl, benzyl, mono- or di(C_1 - C_4 alkyl- or C_1 - C_4 alkoxy)benzyl; or 1,2-, 1,3- or 1,4-imidazolyl(C_1 - C_6 alkyl, or R_8 and R_9 together are tetra- or pentamethylene, 3-oxa-1,5-pentylene, $-CH_2-NR_{10}-CH_2CH_2-$ or $-CH_2CH_2-NR_{10}-CH_2CH_2-$, in which R_{10} is H or C_1 - C_4 alkyl, the amino group in the aminoalkyl being unsubstituted or substituted by one or two C_1 - C_4 alkyl or C_1 - C_4 hydroxyalkyl groups and the hydroxyl group in the hydroxyalkyl is free or etherified with C_1 - C_4 alkyl.
11. A compound of the formula I according to claim 9, in which the primary amino and secondary amino are methyl-, ethyl-, dimethyl-, diethyl-, allyl-, mono- or di-(hydroxyethyl-), phenyl- and benzyl-, acetyl- and benzoyl-amino.
12. A compound of the formula I according to claim 7, in which R_4 in formulae II, IIb, IIc, IId and IIe is hydrogen.
13. A compound of the formula I according to claim 7, in which R_7 in formula IId is hydrogen.
14. A compound of the formula I according to claim 7, in which R_5 and R_6 in formulae II, IIa, IIb, IIc, IId and IIe independently of one another are H, F, Cl, Br, OH, SH, NH_2 , $NHOH$, $NHNH_2$, methylamino, dimethylamino, benzoylamino, methoxy, ethoxy and methylthio.
15. A compound of the formula I according to claim 1, in which B is a purine radical or a radical of a purine analogue from the series comprising adenine, N-methyladenine, N-benzoyladenine, 2-methyladenine, 2-methylthioadenine, 2-aminoadenine, 3-carbaadenine, 7-carbaadenine, 1-carbaadenine, 6-hydroxypurine, 2-amino-6-chloropurine, 2-amino-6-methylthiopurine, 2-amino-6-hydroxypurine, 3-carba-6-chloropurine, guanine, 2-methylguanine.
16. A compound of the formula I according to claim 1, in which B in formula I as an analogue pyrimidine radical is a uracil, thymine or cytosine radical of the formulae III, IIIa and IIIb,



(III),



(IIIa),



(IIIb),

in which R_{11} is H or C_1 - C_4 alkyl, and R_{12} and R_{13} independently of one another are H, OH, SH, NH_2 , $NHNH_2$, $NHOH$, NHO alkyl having 1 to 12 C atoms, F, Cl, Br, alkyl or hydroxyalkyl or aminoalkyl or alkoxy or alkylthio, having 1 to 12 C atoms, the hydroxyl and amino groups being unsubstituted or substituted by a protective group, or R_{12} and R_{13} are phenyl, benzyl, primary amino having 1 to 20 C atoms or secondary amino having 2 to 30 C atoms, and the hydrogen atoms of the NH_2 group in formula IIIb are unsubstituted or substituted by C_1 - C_6 alkyl, benzoyl or benzyl, as well as the dihydro derivatives of the radicals of the formulae III, IIIa and IIIb.

17. A compound of the formula I according to claim 16, in which R_{12} is H, C_1 - C_6 alkyl or C_1 - C_6 hydroxyalkyl, F, Cl, Br, NH_2 , benzoylamino, mono- or di- C_1 - C_6 alkylamino.

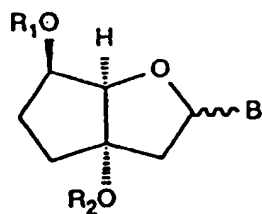
18. A compound of the formula I according to claim 16, in which R_{13} is H, C_1 - C_6 alkyl or C_1 - C_6 alkoxy or C_1 - C_6 hydroxyalkyl, F, Cl, Br, NH_2 , benzoylamino, mono- or di- C_1 - C_6 alkylamino.

19. A compound of the formula I according to claim 17, in which R_{12} is H, F, Cl, Br, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$ or C_1 - C_4 alkyl.

20. A compound of the formula I according to claim 18, in which R_{13} is H, C_1 - C_4 alkyl, NH_2 , $NHCH_3$ or $(CH_3)_2N$.

21. A compound of the formula I according to claim 1, in which B as the radical of a pyrimidine analogue is derived from uracil, thymine, cytosine, 5-fluorouracil, 5-chlorouracil, 5-bromouracil, dihydrouracil, pseudouracil, 1-methylpseudouracil, 5-methyluracil, 3-methylcytosine and 5-methylcytosine.

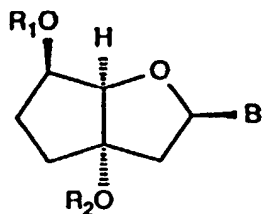
22. A compound of the formula I according to claim 1, which is the α - or β -anomer of the formula IV,



(IV),

in which R_1 , R_2 and B have the meanings given in claim 1.

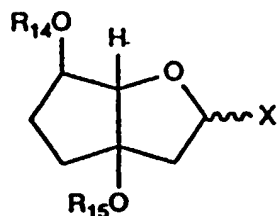
23. A compound of the formula I according to claim 22, which is the β -anomer of the formula IVa,



(IVa),

in which R_1 , R_2 and B have the meanings given in claim 1.

24. A process for the preparation of a compound of the formulae I, IV or IVa according to one of claims 1 to 23, which comprises reacting a compound of the formula V in the form of a racemate or enantiomer thereof

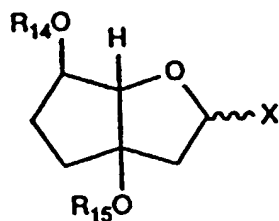


(V),

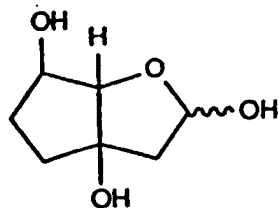
in which R_{14} and R_{15} are identical or different protective groups and X is a leaving group, with a purine, purine analogue or pyrimidine analogue, and, if desired, subsequently removing the protective groups.

25. A process according to claim 24, wherein the leaving group is halogen, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 acyloxy or R_{16} - SO_3 , in which R_{16} is C_1 - C_6 alkyl or C_1 - C_6 haloalkyl, or phenyl or benzyl each of which is unsubstituted or substituted by one to three halogen, C_1 - C_4 alkyl or C_1 - C_4 alkoxy.

26. A compound of the formula V or Va in the form of a racemate or enantiomer thereof,



(V),



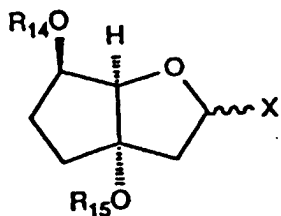
(Va),

in which R_{14} and R_{15} are identical or different protective groups and X is a leaving group. -

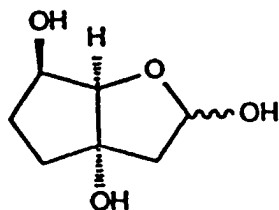
27. A compound of the formula V or Va according to claim 26, wherein the leaving group is halogen, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_8 acyloxy or R_{16} - SO_3 , in which R_{16} is C_1 - C_6 alkyl or C_1 - C_6 haloalkyl, or phenyl or benzyl, each of which is unsubstituted or substituted by one to three halogen, C_1 - C_4 alkyl or C_1 - C_4 alkoxy.

28. A compound of the formula V or Va according to claim 27, wherein the leaving group is $CH_3CO(O)O$.

29. A compound according to claim 26, which is an enantiomer of the formula VI or VIa,



(VI),



(VIa),

in which R_{14} , R_{15} and X have the meanings given in claim 25.

30. Use of a compound of the formula I according to claim 1 in the form of a racemate or enantiomer for the preparation of oligonucleotides which comprise identical or different monomer units of compounds of the formula I or monomer units of other nucleosides, the oligonucleotides comprising 2 to 200 monomer units.

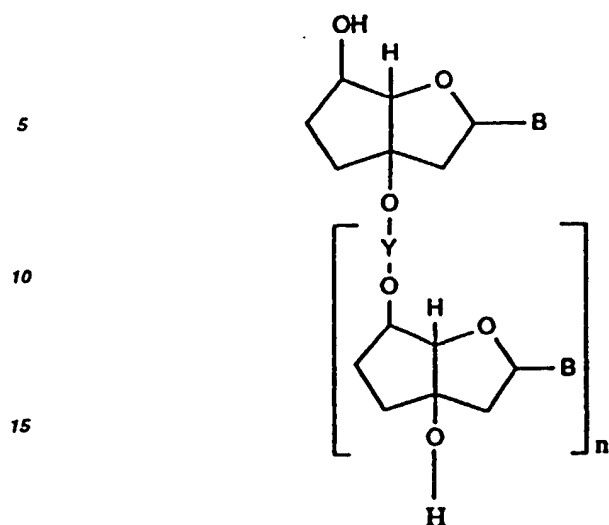
31. Use according to claim 30 for the preparation of oligonucleotides having 2 to 100 monomer units.

32. Use according to claim 30 for the preparation of oligonucleotides having 2 to 50 monomer units.

33. Use according to claim 30 for the preparation of oligonucleotides having 2 to 20 monomer units.

34. Use according to claim 30 for the preparation of oligonucleotides having identical monomer units of compounds of the formula I.

35. An oligonucleotide of the formula VII



20 in which B is a purine or pyrimidine radical or an analogue thereof, n is a number from 2 to 200 and Y is a nucleotide bridging group.

36. An oligonucleotide of the formula VII according to claim 35, wherein the bridging group is $-P(O)O^-$, $-P(O)S^-$, $-P(S)S^-$, $-P(O)R_{17}$, $-P(O)OR_{18}$, $-P(O)NR_{19}R_{20}$, $-CO-$ or $-CON(R_{18})_2-$, in which R_{17} is H or C_1-C_6 alkyl and R_{18} is C_1-C_6 alkyl and R_{19} and R_{20} independently of one another have the meaning of R_{17} .

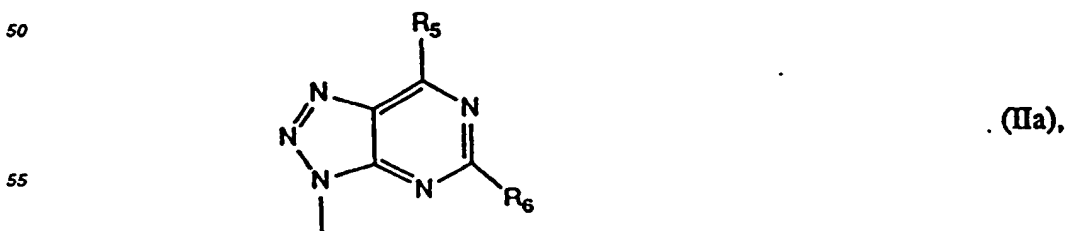
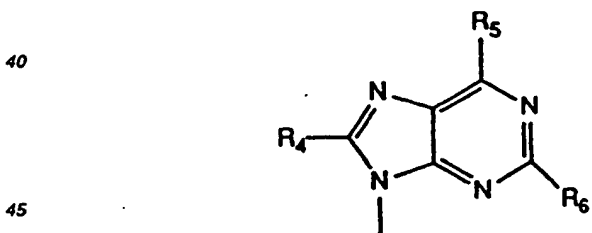
37. An oligonucleotide of the formula VII according to claim 35, wherein the bridging group is $-P(O)O^-$.

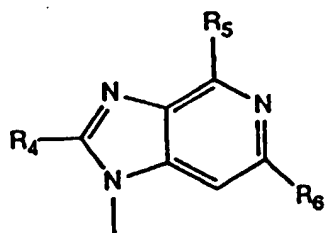
38. An oligonucleotide of the formula VII according to claim 35, wherein n is a number from 2 to 100.

39. An oligonucleotide of the formula VII according to claim 35, wherein n is a number from 2 to 50.

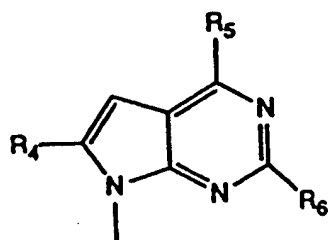
40. An oligonucleotide of the formula VII according to claim 35, wherein n is a number from 2 to 20.

41. An oligonucleotide of the formula VII according to claim 35, in which B as a purine radical or an analogue thereof is a radical of the formulae II, IIa, IIb, IIc, IId or IIe,

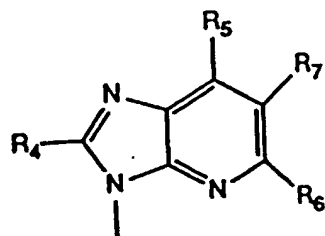




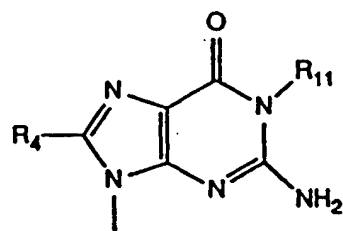
(IIb),



(IIc),



(IIId),



(IIc),

in which R_4 is H, Cl, Br or OH, and R_5 , R_6 and R_7 independently of one another are H, OH, SH, NH_2 , $NHNH_2$, $NHOH$, $NHOalkyl$ having 1 to 12 C atoms, F, Cl, Br, alkyl or hydroxyalkyl or aminoalkyl or alkoxy or alkylthio having 1 to 12 C atoms, the hydroxyl and amino groups being unsubstituted or substituted by a protective group, or are phenyl, benzyl, primary amino having 1 to 20 C atoms or secondary amino having 2 to 30 C atoms, and R_{11} is H or C_1 - C_4 alkyl.

42. An oligonucleotide of the formula VII according to claim 41, in which the protective group for hydroxyl and amino groups is C_1 - C_8 acyl.

43. An oligonucleotide of the formula VII according to claim 41, in which the primary amino has 1 to 12 C atoms and the secondary amino has 2 to 12 C atoms.

44. An oligonucleotide of the formula VII according to claim 41, in which the primary amino and secondary amino are radicals of the formula R_8R_9N in which R_8 is H or independently has the meaning of R_9 , and R_9 is C_1 - C_{20} alkyl, C_1 - C_{20} aminoalkyl, C_1 - C_{20} hydroxyalkyl, carboxyalkyl or carbalkoxyalkyl, the carbalkoxy group having 2 to 8 C atoms and the alkyl group having 1 to 6, preferably 1 to 4, C atoms; C_2 - C_{20} alkenyl; phenyl, mono- or di- $(C_1$ - C_4 alkyl)- or

C₁-C₄alkoxy)phenyl, benzyl, mono- or di-(C₁-C₄alkyl- or C₁-C₄alkoxy)benzyl; or 1,2-, 1,3- or 1,4-imidazolyl-C₁-C₆alkyl, or R₈ and R₉ together are tetra- or pentamethylene, 3-oxa-1,5-pentylene, -CH₂-NR₁₀-CH₂CH₂- or -CH₂CH₂-NR₁₀-CH₂CH₂-, in which R₁₀ is H or C₁-C₄alkyl, the amino group in the aminoalkyl being unsubstituted or substituted by one or two C₁-C₄alkyl or C₁-C₄hydroxyalkyl groups and the hydroxyl group in the hydroxyalkyl is free or etherified with C₁-C₄alkyl.

45. An oligonucleotide of the formula VII according to claim 44, wherein the primary amino and secondary amino are methyl-, ethyl-, dimethyl-, diethyl-, allyl-, mono- or di-(hydroxyethyl-2-yl)-, phenyl- and benzyl-, acetyl- and benzoylamino.

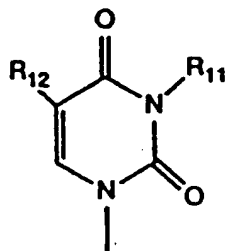
46. An oligonucleotide of the formula VII according to claim 41, in which R₄ in formulae II, IIb, IIc, IIId and IIe is hydrogen.

47. An oligonucleotide of the formula VII according to claim 41, in which R₇ in formula IIId is hydrogen.

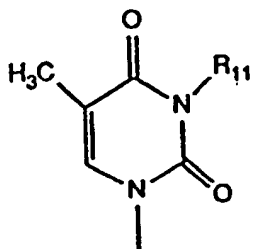
48. An oligonucleotide of the formula VII according to claim 41, in which R₅ and R₆ in formulae II, IIa, IIb, IIc, IIId and IIe independently of one another are H, F, Cl, Br, OH, SH, NH₂, NHOH, NHNH₂, methylamino, dimethylamino, benzoylamino, methoxy, ethoxy and methylthio.

49. An oligonucleotide of the formula VII according to claim 41, in which B is a purine radical or a radical of a purine analogue from the series comprising adenine, N-methyladenine, N-benzoyladenine, 2-methyladenine, 2-methylthioadenine, 2-aminoadenine, 3-carbaadenine, 7-carbaadenine, 1-carbaadenine, 6-hydroxypurine, 2-amino-6-chloropurine, 2-amino-6-methylthiopurine, 2-amino-6-hydroxypurine, 3-carba-6-chloropurine, guanine, 2-methylguanine.

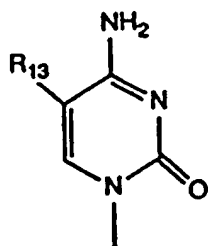
50. An oligonucleotide of the formula VII according to claim 35, in which B in formula VII as an analogue pyrimidine radical is a uracil, thymine or cytosine radical of the formulae III, IIIa and IIIb,



(III),



(IIIa)



(IIIb),

in which R_{11} is H or C_1 - C_4 alkyl, and R_{12} and R_{13} independently of one another are H, $\widehat{O}H$, SH, NH_2 , $NHNH_2$, $NHOH$, NHO alkyl having 1 to 12 C atoms, F, Cl, Br, alkyl or hydroxyalkyl or aminoalkyl or alkoxy or alkylthio having 1 to 12 C atoms, the hydroxyl and amino groups being unsubstituted or substituted by a protective group, or R_{12} and R_{13} are phenyl, benzyl, primary amino having 1 to 20 C atoms or secondary amino having 2 to 30 C atoms, and the hydrogen atoms of the NH_2 group in formula IIIb are unsubstituted or substituted by C_1 - C_6 alkyl, benzoyl or benzyl, as well as the dihydro derivatives of the radicals of the formulae III, IIIa and IIIb.

51. An oligonucleotide of the formula VII according to claim 50, in which R_{12} is H, C_1 - C_6 alkyl or C_1 - C_6 hydroxyalkyl, F, Cl, Br, NH_2 , benzoylamino, mono- or di- C_1 - C_6 alkylamino.

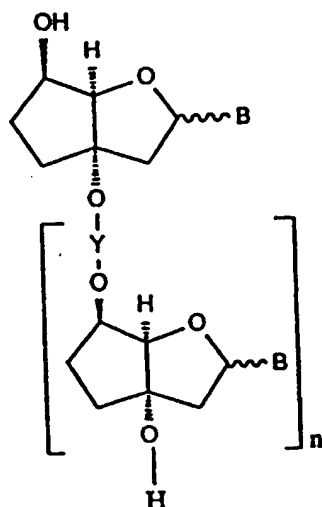
52. An oligonucleotide of the formula VII according to claim 50, in which R_{13} is H, C_1 - C_6 alkyl or C_1 - C_6 alkoxy or C_1 - C_6 hydroxyalkyl, F, Cl, Br, NH_2 , benzoylamino, mono- or di- C_1 - C_6 alkylamino.

53. An oligonucleotide of the formula VII according to claim 51, in which R_{12} is H, F, Cl, Br, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$ or C_1 - C_4 alkyl.

54. An oligonucleotide of the formula VII according to claim 52, in which R_{13} is H, C_1 - C_4 alkyl, NH_2 , $NHCH_3$ or $(CH_3)_2N$.

55. An oligonucleotide of the formula VII according to claim 50, in which B as the radical of a pyrimidine analogue is derived from uracil, thymine, cytosine, 5-fluorouracil, 5-chlorouracil, 5-bromouracil, dihydrouracil, pseudouracil, 1-methylpseudouracil, 5-methyluracil, 3-methylcytosine and 5-methylcytosine.

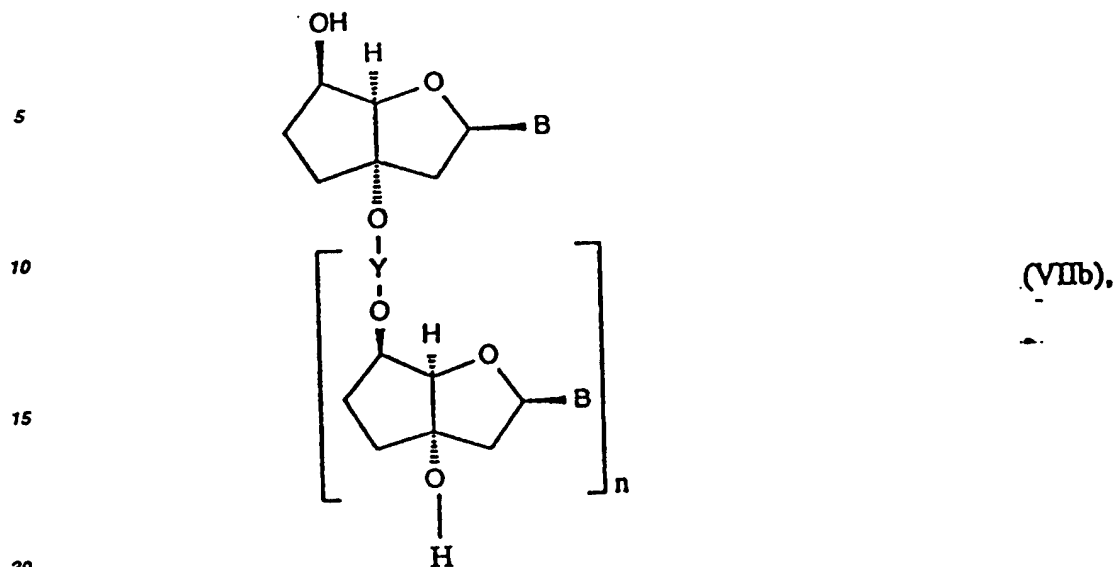
56. An oligonucleotide of the formula VII according to claim 35, which is of the formula VIIa.



(VIIa),

in which B, Y and n have the meanings given in claim 35.

57. An oligonucleotide of the formula VII according to claim 35, which is of the formula VIIb



in which B, Y and n have the meanings given in claim 35.

58. An oligonucleotide of the formula VIIb according to claim 57, in which B is 9-adenyl and n is 10.

59. An oligonucleotide of the formula VIIb according to claim 57, in which B is cytosyl and n is 6.

60. An oligonucleotide of the formula VIIb according to claim 57, in which B is thymidyl and n is 10.

61. Use of an oligonucleotide of the formulae VII, VIIa or VIIb as a diagnostic for the detection of viral infections or genetically caused diseases.

62. A nucleoside of the formulae I, IV or IVa or of the oligonucleotides of the formulae VII, VIIa or VIIb for use in a therapeutic method for the treatment of diseases in warm-blooded species including humans by inactivation of nucleotide sequences in the body.

63. A pharmaceutical preparation comprising an effective amount of a nucleoside of formulae I, IV or IVa or of an oligonucleotide of formulae VII, VIIa or VIIb, as pure active ingredient or together with other active ingredients, a pharmaceutical excipient and, if desired, adjuncts.

64. A process for preparing a pharmaceutical preparation according to claim 63, which comprises adding a pharmaceutical excipient and, if desired, adjuncts to an effective amount of a nucleoside of the formulae I, IV or IVa according to any one of claims 1 to 23, or an oligonucleotide of the formulae VII, VIIa or VIIb according to any one of claims 35 to 60, alone or together with other active ingredients.

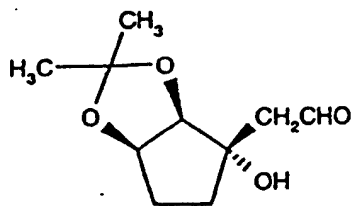
65. A process for the preparation of an oligonucleotide of the formulae VII, VIIa or VIIb according to any one of claims 35 to 60, which comprises employing a compound of the formula I, IV or IVa according to any one of claims 1 to 23 in the oligonucleotide synthesis.

66. A process according to claim 65, wherein the oligonucleotide has 2 to 100 monomer units.

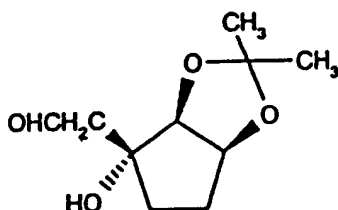
67. A process according to claim 65, wherein the oligonucleotide has 2 to 50 monomer units.

68. A process according to claim 65, wherein the oligonucleotide has 2 to 20 monomer units.

69. A process for the preparation of a compound of the formula Va according to claim 26 or of the formula VIa according to claim 29, which comprises hydrolysing and cyclizing a compound of the formula H or of the formula J or the racemate



(H),



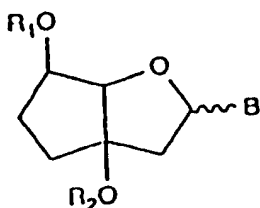
(J),

in the presence of aqueous acids or acidic ion exchangers in the presence of water.

70. A process for the preparation of a compound of the formula V according to any one of claims 26 to 28 or of the formula VI according to claim 29, which comprises replacing in a compound of the formula Va according to claim 26 or of the formula Via according to claim 29 the anomeric hydroxyl group by a leaving group X and introducing the protective groups R_{14} and R_{15} .

Revendications

1. Composés de formule I, sous forme de leurs racémiques ou énantiomères,



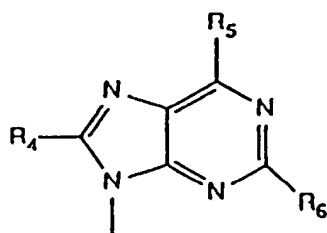
(I),

formule dans laquelle R_1 et R_2 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur, et B représente un reste de purine ou de pyrimidine ou un analogue de celui-ci.

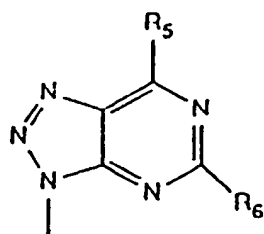
2. Composés de formule I selon la revendication 1, dans lesquels R_1 et R_2 représentent chacun un atome d'hydrogène.
3. Composés de formule I selon la revendication 1, dans lesquels R_1 et R_2 , indépendamment l'un de l'autre, représentent un groupe alkyle en C_1 - C_8 linéaire ou ramifié, aralkyle en C_7 - C_{12} , triphénylsilyle, alkylidiphénylsilyle, dialkylphénylsilyle ou trialkylsilyle ayant de 1 à 20 atomes de carbone dans les fragments alkyle, acyle en C_2 - C_{12} , un groupe R_3 - SO_2 , dans lequel R_3 représente un radical alkyle en C_1 - C_{12} , cycloalkyle en C_5 ou C_6 , phényle, benzyle, alkyl- $(C_1$ - $C_{12})$ -phényle, alkyl- $(C_1$ - $C_{12})$ -benzyle ou un radical halogénophényle ou halogénobenzyle, ou représentent un groupe alcoxy- $(C_1$ - $C_{12})$ -carbonyle, phényloxy- $(C_1$ - $C_{12})$ -carbonyle, benzoyloxy- $(C_1$ - $C_{12})$ -carbonyle, méthyl- ou méthoxy- ou chlorophényloxy- $(C_1$ - $C_{12})$ -carbonyle ou -benzyloxy- $(C_1$ - $C_{12})$ -carbonyle.
4. Composés de formule I selon la revendication 3, dans lesquels R_1 et R_2 , indépendamment l'un de l'autre, représentent un groupe alkyle en C_1 - C_4 linéaire ou ramifié, aralkyle en C_7 - C_{12} , trialkylsilyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone dans les fragments alkyle, acyle en C_2 - C_8 , un groupe R_3 - SO_2 dans lequel R_3 représente un radical alkyle

en C₁-C₆, phényle, benzyle, alkyl(C₁-C₄)-phényle, alkyl(C₁-C₄)-benzyle ou halogénophényle ou halogénobenzyle, ou représentent un groupe alcoxy(C₁-C₈)-carbonyle, phénoxy-carbonyle ou benzyloxy-carbonyle.

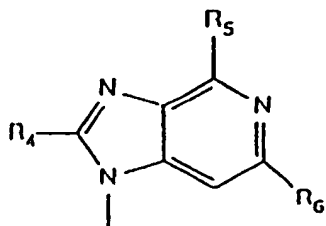
5. Composés de formule I selon la revendication 1, dans lesquels R₁ et R₂ représentent des groupes protecteurs identiques.
6. Composés de formule I selon la revendication 1, dans lesquels R₁ et R₂ représentent les groupe méthyle, éthyle, n- et isopropyle, n-, iso- et tert-butyle; benzyle, méthylbenzyle, diméthylbenzyle, méthoxybenzyle, diméthoxybenzyle, bromobenzyle; diphenylméthyle, di(méthylphényl)méthyle, di(diméthylphényl)méthyle, di(méthoxyphényl)méthyle, di(diméthoxyphényl)méthyle, trityle, tri(méthylphényl)méthyle, tri(diméthylphényl)méthyle, tri(méthoxyphényl)méthyle, tri(diméthoxyphényl)méthyle; triméthylsilyle, triéthylsilyle, tri-n-propylsilyle, isopropyldiméthylsilyle, tert-butyl-diméthylsilyle, tert-butyldiphénylsilyle, n-octyl-diméthylsilyle, (1,1,2,2-tétraméthyléthyl)diméthylsilyle; acétyle, propionyle, butanoyle, pentanoyle, hexanoyle, benzoyle, méthylbenzoyle, méthoxybenzoyle, chlorobenzoyle et bromobenzoyle; méthyl-, éthyl-, propyl-, butyl-, phényl-, benzyl-, p-bromo-, p-méthoxy- et p-méthylphénylesulfonyle; méthoxy-, éthoxy-, n- ou isopropoxy- ou n-, iso- ou tert-butoxycarbonyle, ou phényloxy-carbonyle, benzyloxy-carbonyle, méthyl- ou méthoxyou chlorophényloxy-carbonyle ou -benzyloxy-carbonyle.
7. Composés de formule I selon la revendication 1, dans lesquels B, en tant que reste de purine ou analogue de I celui-ci, représente un reste de formule II, IIa, IIb, IIc, IId ou IIe,



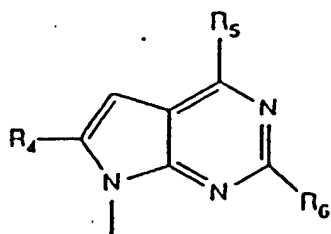
(II),



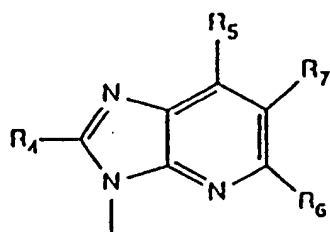
(IIa),



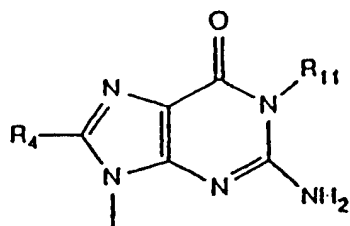
(IIb),



(IIc).



(IIId).



(IIc).

dans lesquelles R_4 représente H, Cl, Br ou OH, et R_5 , R_6 et R_7 , indépendamment les uns des autres, représentent H, OH, SH, NH_2 , $NHNH_2$, $NHOH$, un groupe NHO-alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone, F, Cl, Br, un groupe alkyle ou hydroxyalkyle ou aminoalkyle ou alcoxy ou alkylthio ayant de 1 à 12 atomes de carbone, les radicaux hydroxy- et amino étant non substitués ou substitués par un groupe protecteur, ou représentent un groupe phényle, benzyle, amino primaire ayant de 1 à 20 atomes de carbone ou amino secondaire ayant de 2 à 30 atomes de carbone, et R_{11} représente H ou un groupe alkyle en C_1 - C_4 .

8. Composés de formule I selon la revendication 7, dans lesquels le groupe protecteur pour les groupes hydroxy et amino représente un groupe acyle en C_1 - C_8 .
9. Composés de formule I selon la revendication 7, dans lesquels le groupe amino primaire contient de 1 à 12 atomes de carbone et le groupe amino secondaire contient de 2 à 12 atomes de carbone.
10. Composés de formule I selon la revendication 7, dans lesquels, en ce qui concerne les groupes amino primaire et amino secondaire, il s'agit de radicaux de formule R_8R_9N , dans lesquels R_8 représente H ou a, indépendamment, la signification de R_9 , et R_9 représente un groupe alkyle, aminoalkyle, hydroxyalkyle en C_1 - C_{20} ; un groupe carboxyalkyle ou carbalcoxyalkyle, le fragment carbalcoxy ayant de 2 à 8 atomes de carbone et le fragment alkyle ayant de 1 à 6, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone; un groupe alcényle en C_2 - C_{20} ; un groupe phényle, mono- ou di[alkyl- ou alcoxy-(C_1 - C_4)]-phényle, benzyle, mono- ou di[alkyl- ou alcoxy-(C_1 - C_4)]-benzyle; ou un groupe 1,2-, 1,3- ou 1,4-imidazolylalkyle(C_1 - C_4), ou R_8 et R_9 représentent ensemble un groupe tétra- ou pentaméthylène, 3-oxa-1,5-pentylène, $-CH_2-NR_{10}-CH_2CH_2$ ou $-CH_2CH_2-NR_{10}-CH_2CH_2$, R_{10} représentant H ou un radical alkyle en C_1 - C_4 , le fragment amino dans le groupe aminoalkyle étant non substitué ou substitué par un ou deux radicaux alkyle ou hydroxyalkyle en C_1 - C_4 , et le radical hydroxy dans le groupe hydroxyalkyle étant éventuellement éthérifié par un groupe alkyle en C_1 - C_4 .

11. Composés de formule I selon la revendication 9, dans lesquels, en ce qui concerne les groupes amino primaire et amino secondaire, il s'agit des groupes méthyl-, éthyl-, diméthyl-, diéthyl-, allyl-, mono- ou di(1-hydroxy-éth-2-yl)-, phényl- et benzyl-, acétyl- et benzoylamino.

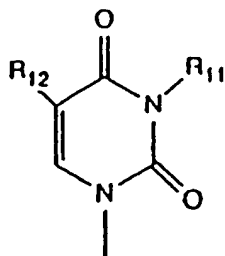
12. Composés de formule I selon la revendication 7, dans lesquels R_4 dans les formules II, IIb, IIc, IId et IIe représente un atome d'hydrogène.

13. Composés de formule I selon la revendication 7, dans lesquels R_7 dans la formule IId représente un atome d'hydrogène.

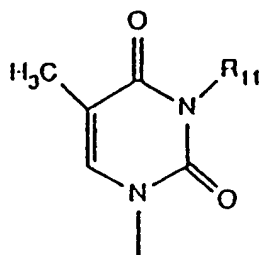
14. Composés de formule I selon la revendication 7, dans lesquels R_5 et R_6 dans les formules II, IIa, IIb, IIc, IId et IIe représentent, indépendamment l'un de l'autre, H, F, Cl, Br, OH, SH, NH_2 , NHOH, $NHNH_2$, le groupe méthylamino, diméthylamino, benzoylamino, méthoxy, éthoxy ou méthylthio.

15. Composés de formule I selon la revendication 1, dans lesquels B est un reste de purine ou un reste d'un analogue de purine choisi parmi l'adénine, la N-méthyladénine, la N-benzoyladénine, la 2-méthyladénine, la 2-méthylthioadénine, la 2-aminoadénine, la 3-carbaadénine, la 7-carbaadénine, la 1-carbaadénine, la 6-hydroxypurine, la 2-amino-6-chloro-purine, la 2-amino-6-méthylthiopurine, la 2-amino-6-hydroxy-purine, la 3-carba-6-chloropurine, la guanine, la 2-méthylguanine.

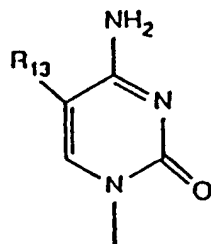
16. Composés de formule I selon la revendication 1, dans lesquels B dans la formule I, en tant que reste analogue de pyrimidine, représente un reste d'uracile, de thymine ou de cytosine de formules III, IIIa et IIIb,



(III),



(IIIa)

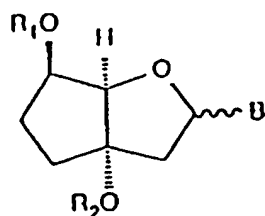


(IIIb),

dans lesquelles R_{11} représente H ou un groupe alkyle en C_1 - C_4 , et R_{12} et R_{13} , indépendamment l'un de l'autre, représentent H, OH, SH, NH_2 , $NHNH_2$, NHOH, un groupe NHO-alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone, F, Cl,

Br, un groupe alkyle ou hydroxyalkyle ou aminoalkyle ou alcoxy ou alkylthio ayant de 1 à 12 atomes de carbone, les radicaux hydroxy- et amino étant non substitués ou substitués par un groupe protecteur, ou représentent un groupe phényle, benzyle, amino primaire ayant de 1 à 20 atomes de carbone ou amino secondaire ayant de 2 à 30 atomes de carbone, et les atomes d'hydrogène du groupe NH_2 dans la formule IIIb sont non substitués ou substitués par un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_6$, benzoyle ou benzyle, ainsi que les dérivés dihydro des restes de formules III, IIIa et IIIb.

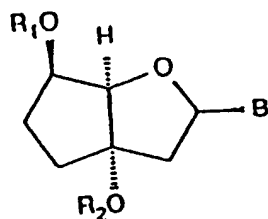
17. Composés de formule I selon la revendication 16, dans lesquels R_{12} représente H ou un groupe alkyle ou hydroxyalkyle en $\text{C}_1\text{-C}_6$, F, Cl, Br, NH_2 , ou un groupe benzoylamino, mono- ou dialkyl($\text{C}_1\text{-C}_6$)amino.
18. Composés de formule I selon la revendication 16, dans lesquels R_{13} représente H ou un groupe alkyle ou alcoxy ou hydroxyalkyle en $\text{C}_1\text{-C}_6$, F, Cl, Br, NH_2 , ou un groupe benzoylamino, mono- ou dialkyl($\text{C}_1\text{-C}_6$)amino.
19. Composés de formule I selon la revendication 17, dans lesquels R_{12} représente H, F, Cl, Br, NH_2 , NHCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ou un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$.
20. Composés de formule I selon la revendication 18, dans lesquels R_{13} représente H ou un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$, NH_2 , NHCH_3 ou $(\text{CH}_3)_2\text{N}$.
21. Composés de formule I selon la revendication 1, dans lesquels B, en tant que reste d'un analogue de pyrimidine, dérive de l'uracile, la thymine, la cytosine, le 5-fluoro-uracile, le 5-chloro-uracile, le 5-bromo-uracile, le dihydro-uracile, le pseudo-uracile, le 1-méthylpseudouracile, le 5-méthyluracile, la 3-méthylcytosine et la 5-méthylcytosine.
22. Composés de formule I selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils correspondent aux anomères α et β de formule IV



(IV).

dans laquelle R_1 , R_2 et B ont les significations données dans la revendication 1.

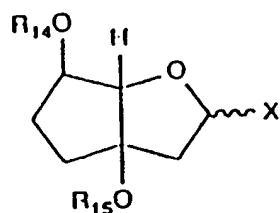
23. Composés de formule I selon la revendication 22, caractérisés en ce qu'ils correspondent aux anomères β de formule IVa



(IVa).

dans laquelle R_1 , R_2 et B ont les significations données dans la revendication 1.

24. Procédé pour la préparation des composés de formule I, IV ou IVa selon l'une des revendications 1 à 23, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule V, sous forme de ses racémiques ou énantiomères,

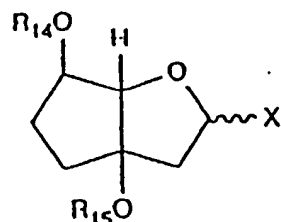


(V).

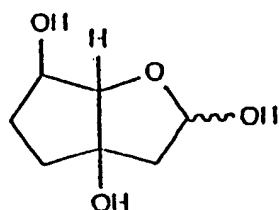
formule dans laquelle R_{14} et R_{15} représentent des groupes protecteurs identiques ou différents, et X représente un groupe partant, avec une purine, des analogues de purines ou des analogues de pyrimidines, et ensuite on élimine éventuellement les groupes protecteurs.

25. Procédé selon la revendication 24, caractérisé par le fait qu'en ce qui concerne le groupe partant, il s'agit d'un atome d'halogène ou d'un groupe alcoxy en C_1-C_6 , acyloxy en C_1-C_8 ou d'un groupe $R_{16}SO_3$ dans lequel R_{16} représente un radical alkyle ou halogénoalkyle en C_1-C_6 , ou un radical phényle ou benzyle non substitué ou substitué par un à trois atomes d'halogène ou groupes alkyle ou alcoxy en C_1-C_4 .

26. Composés de formules V et Va, sous forme de leurs racémiques ou énantiomères,



(V).



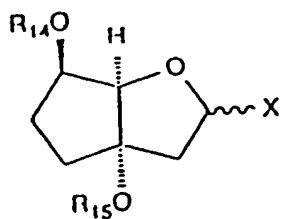
(Va).

formules dans lesquelles R_{14} et R_{15} représentent des groupes protecteurs identiques ou différents, et X représente un groupe partant.

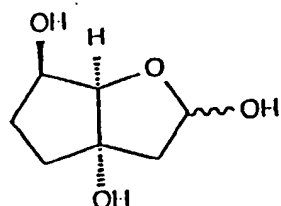
27. Composés de formules V et Va selon la revendication 26, dans lesquels, en ce qui concerne le groupe partant, il s'agit d'un atome d'halogène ou d'un groupe alcoxy en C_1-C_6 , acyloxy en C_1-C_8 ou d'un groupe $R_{16}SO_3$ dans lequel R_{16} représente un radical alkyle ou halogénoalkyle en C_1-C_6 , ou un radical phényle ou benzyle non substitué ou substitué par un à trois atomes d'halogène ou groupes alkyle ou alcoxy en C_1-C_4 .

28. Composés de formules V et Va selon la revendication 27, dans lesquels, en ce qui concerne le groupe partant, il s'agit du groupe $CH_3C(O)O$.

29. Composés selon la revendication 26, caractérisé en ce qu'ils correspondent aux énantiomères de formules VI et VIa.



(VI).



(VIa).

dans lesquelles R_{14} , R_{15} et X ont les significations données dans la revendication 25.

30. Utilisation des composés de formule I selon la revendication 1, sous forme de racémiques ou d'énantiomères, pour la préparation d'oligonucléotides qui contiennent des unités monomères, identiques ou différentes, de composés de formule I ou des unités monomères, identiques ou différentes, d'autres nucléosides, les oligonucléotides contenant de 2 à 200 unités monomères.

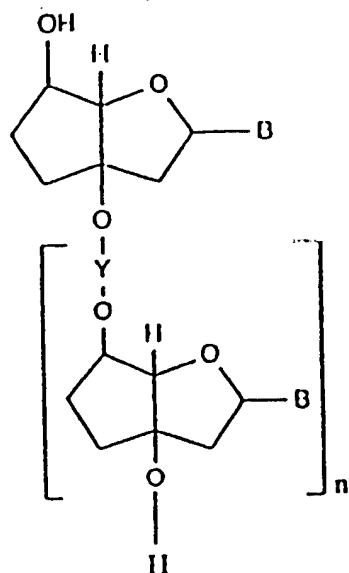
31. Utilisation selon la revendication 30, pour la préparation d'oligonucléotides comportant de 2 à 100 unités monomères.

32. Utilisation selon la revendication 30, pour la préparation d'oligonucléotides comportant de 2 à 50 unités monomères.

33. Utilisation selon la revendication 30, pour la préparation d'oligonucléotides comportant de 2 à 20 unités monomères.

34. Utilisation selon la revendication 30, pour la préparation d'oligonucléotides comportant des unités monomères identiques de composés de formule I.

35. Oligonucléotides de formule VII



(VII).

dans laquelle B représente un reste de purine ou de pyrimidine ou d'un analogue de celles-ci, n représente un nombre allant de 2 à 200, et Y représente un groupe pontant reliant les nucléotides.

36. Oligonucléotides de formule VII selon la revendication 35, caractérisés par le fait qu'en ce qui concerne le groupe pontant, il s'agit des groupes $-P(O)O^-$, $-P(O)S^-$, $-P(S)S^-$, $P(O)R_{17}$, $P(O)OR_{18}$, $P(O)NR_{19}R_{20}$, $-CO-$ ou $-CON(R_{18})_2$, dans lesquels R_{17} représente H ou un groupe alkyle en C_1-C_6 , R_{18} représente un groupe alkyle en C_1-C_6 et R_{19} et R_{20} ont indépendamment l'un de l'autre la signification de R_{17} .

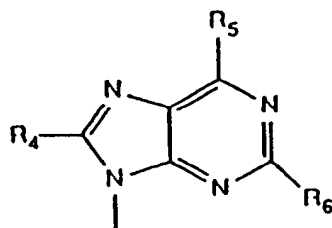
37. Oligonucléotides de formule VII selon la revendication 35, caractérisés par le fait qu'en ce qui concerne le groupe pontant, il s'agit du groupe $-P(O)O^-$.

38. Oligonucléotides de formule VII selon la revendication 35, caractérisés en ce que n représente un nombre allant de 2 à 100.

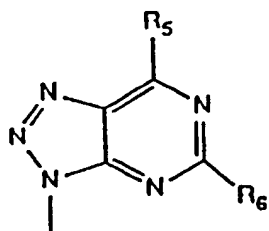
39. Oligonucléotides de formule VII selon la revendication 35, caractérisés en ce que n représente un nombre allant de 2 à 50.

40. Oligonucléotides de formule VII selon la revendication 35, caractérisés en ce que n représente un nombre allant de 2 à 20.

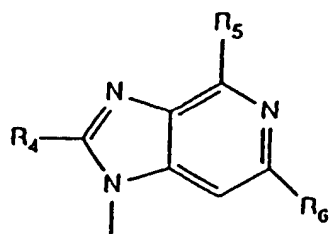
41. Oligonucléotides de formule VII selon la revendication 35, dans lesquels B, en tant que reste de purine ou analogue de celui-ci, représente un reste de formule II, IIa, IIb, IIc, IId ou IIe,



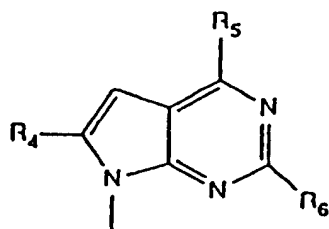
(II).



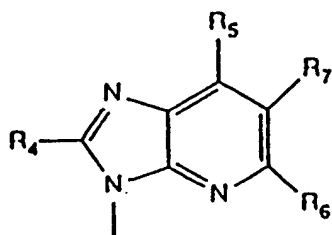
(IIa),



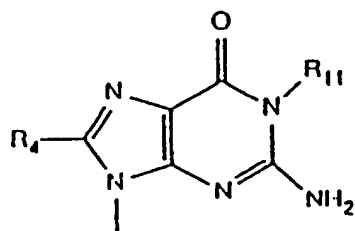
(IIb),



(IIc),



(IIId),



(IIe),

dans lesquelles R_4 représente H, Cl, Br ou OH, et R_5 , R_6 et R_7 , indépendamment les uns des autres, représentent H, OH, SH, NH_2 , $NHNH_2$, $NHOH$, un groupe NHO-alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone, F, Cl, Br, un groupe alkyle ou hydroxyalkyle ou aminoalkyle ou alcoxy ou alkylthio ayant de 1 à 12 atomes de carbone, les radicaux

hydroxy- et amino étant non substitués ou substitués par un groupe protecteur, ou représentent un groupe phényle, benzyle, amino primaire ayant de 1 à 20 atomes de carbone ou amino secondaire ayant de 2 à 30 atomes de carbone, et R_{11} représente H ou un groupe alkyle en C_1-C_4 .

42. Oligonucléotides de formule VII selon la revendication 41, dans lesquels le groupe protecteur pour les groupes hydroxy et amino représente un groupe acyle en C_1-C_8 .

43. Oligonucléotides de formule VII selon la revendication 41, dans lesquels le groupe amino primaire contient de 1 à 12 atomes de carbone et le groupe amino secondaire contient de 2 à 12 atomes de carbone.

44. Oligonucléotides de formule VII selon la revendication 41, dans lesquels, en ce qui concerne les groupes amino primaire et amino secondaire, il s'agit de radicaux de formule R_8R_9N , dans lesquels R_8 représente H ou a, indépendamment, la signification de R_8 , et R_9 représente un groupe alkyle, aminoalkyle, hydroxyalkyle en C_1-C_{20} ; un groupe carboxyalkyle ou carbalcoxyalkyle, le fragment carbalcoxy ayant de 2 à 8 atomes de carbone et le fragment alkyle ayant de 1 à 6, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone; un groupe alcényle en C_2-C_{20} ; un groupe phényle, mono- ou di-[alkyl- ou alcoxy(C_1-C_4)]-phényle, benzyle, mono- ou di-[alkyl- ou alcoxy(C_1-C_4)]-benzyle; ou un groupe 1,2-, 1,3- ou 1,4-imidazolyl-alkyle(C_1-C_4), ou R_8 et R_9 représentent ensemble un groupe tétra- ou pentaméthylène, 3-oxa-1,5-pentylène, $-CH_2-NR_{10}-CH_2CH_2$ ou $-CH_2CH_2-NR_{10}-CH_2CH_2-$, R_{10} représentant H ou un radical alkyle en C_1-C_4 , le fragment amino dans le groupe aminoalkyle étant non substitué ou substitué par un ou deux radicaux alkyle ou hydroxyalkyle en C_1-C_4 , et le radical hydroxy dans le groupe hydroxyalkyle étant éventuellement étherifié par un groupe alkyle en C_1-C_4 .

45. Oligonucléotides de formule VII selon la revendication 44, dans lesquels, en ce qui concerne les groupes amino primaire et amino secondaire, il s'agit des groupes méthyl-, éthyl-, diméthyl-, diéthyl-, allyl-, mono- ou di(1-hydroxyéth-2-yl)-, phényl- et benzyl-, acétyl- et benzoylamino.

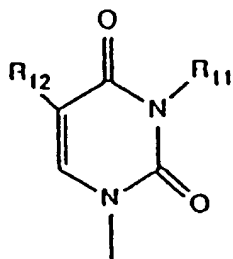
46. Oligonucléotides de formule VII selon la revendication 41, dans lesquels R_4 dans les formules II, IIb, IIc, IId et IIe représente un atome d'hydrogène.

47. Oligonucléotides de formule VII selon la revendication 41, dans lesquels R_7 dans la formule IId représente un atome d'hydrogène.

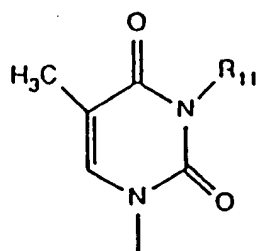
48. Oligonucléotides de formule VII selon la revendication 41, dans lesquels R_5 et R_6 dans les formules II, IIa, IIb, IIc, IId et IIe représentent, indépendamment l'un de l'autre, H, F, Cl, Br, OH, SH, NH_2 , $NHOH$, $NHNH_2$, le groupe méthylamino, diméthylamino, benzoylamino, méthoxy, éthoxy ou méthylthio.

49. Oligonucléotides de formule VII selon la revendication 41, dans lesquels B est un reste de purine ou un reste d'un analogue de purine choisi parmi l'adénine, la N-méthyladénine, la N-benzoyladénine, la 2-méthyladénine, la 2-méthylthioadénine, la 2-aminoadénine, la 3-carbaadénine, la 7-carbaadénine, la 1-carbaadénine, la 6-hydroxypurine, la 2-amino-6-chloropurine, la 2-amino-6-méthylthiopurine, la 2-amino-6-hydroxypurine, la 3-carba-6-chloropurine, la guanine, la 2-méthylguanine.

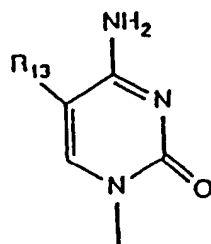
50. Oligonucléotides de formule VII selon la revendication 35, dans lesquels B dans la formule VII, en tant que reste d'analogue de pyrimidine, représente un reste d'uracile, de thymine ou de cytosine de formules III, IIIa et IIIb,



(III),



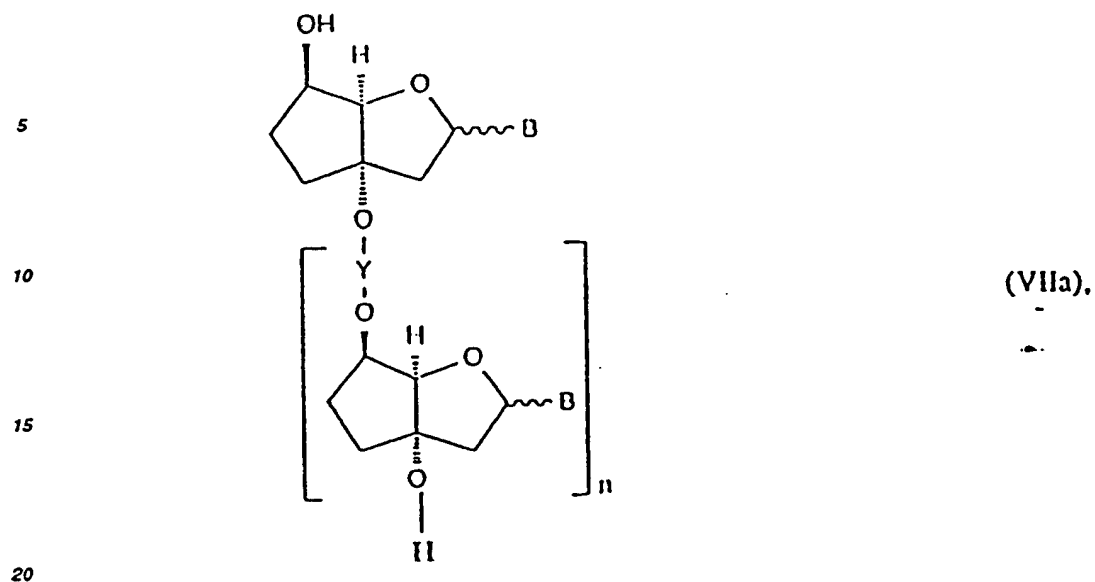
(IIIa)



(IIIb).

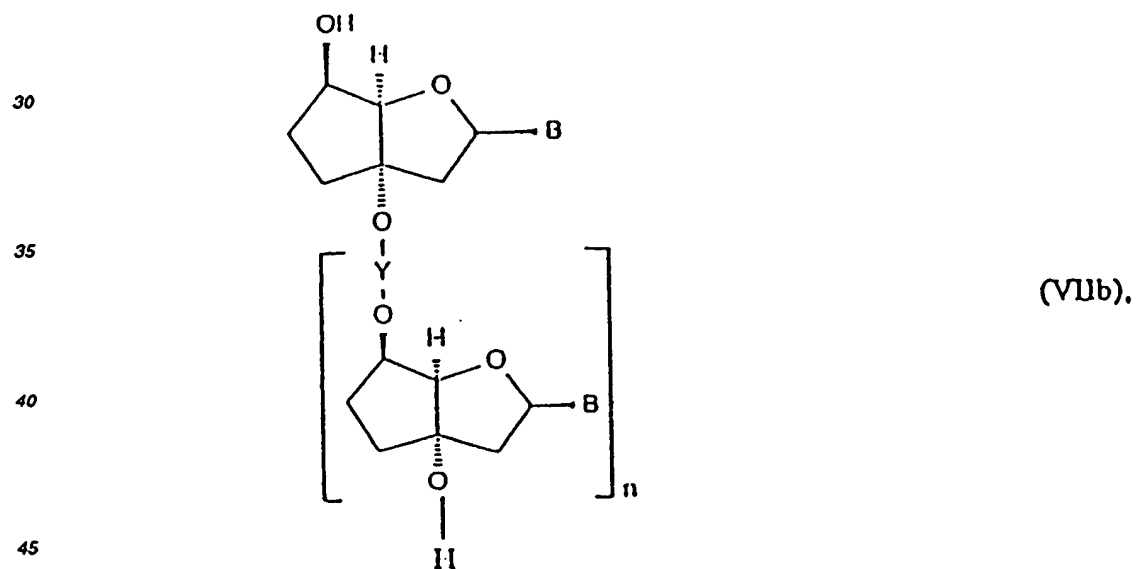
dans lesquelles R_{11} représente H ou un groupe alkyle en C_1-C_4 , et R_{12} et R_{13} , indépendamment l'un de l'autre, représentent H, OH, SH, NH_2 , $NHNH_2$, $NHOH$, un groupe NHO-alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone, F, Cl, Br, un groupe alkyle ou hydroxyalkyle ou aminoalkyle ou alcoxy ou alkylthio ayant de 1 à 12 atomes de carbone, les radicaux hydroxy- et amino étant non substitués ou substitués par un groupe protecteur, ou représentent un groupe phényle, benzyle, amino primaire ayant de 1 à 20 atomes de carbone ou amino secondaire ayant de 2 à 30 atomes de carbone, et les atomes d'hydrogène du groupe NH_2 dans la formule IIIb sont non substitués ou substitués par un groupe alkyle en C_1-C_6 , benzoyle ou benzyle, ainsi que les dérivés dihydro des restes de formules III, IIIa et IIIb.

51. Oligonucléotides formule VII selon la revendication 50, dans lesquels R_{12} représente H ou un groupe alkyle ou hydroxyalkyle en C_1-C_6 , F, Cl, Br, NH_2 , ou un groupe benzoylamino, mono- ou dialkyl(C_1-C_6)amino.
52. Oligonucléotides de formule VII selon la revendication 50, dans lesquels R_{13} représente H ou un groupe alkyle ou alcoxy ou hydroxyalkyle en C_1-C_6 , F, Cl, Br, NH_2 , ou un groupe benzoylamino, mono- ou dialkyl(C_1-C_6)amino.
53. Oligonucléotides de formule VII selon la revendication 51, dans lesquels R_{12} représente H, F, Cl, Br, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$ ou un groupe alkyle en C_1-C_4 .
54. Oligonucléotides de formule VII selon la revendication 52, dans lesquels R_{13} représente H ou un groupe alkyle en C_1-C_4 , NH_2 , $NHCH_3$ ou $(CH_3)_2N$.
55. Oligonucléotides de formule VII selon la revendication 50, dans lesquels B, en tant que reste d'un analogue de pyrimidine, dérive de l'uracile, la thymine, la cytosine, le 5-fluoro-uracile, le 5-chloro-uracile, le 5-bromo-uracile, le dihydro-uracile, le pseudo-uracile, le 1-méthylpseudo-uracile, le 5-méthyluracile, la 3-méthylcytosine et la 5-méthylcytosine.
56. Oligonucléotides de formule VII selon la revendication 35, caractérisés en ce qu'ils correspondent à la formule VIIa,



dans laquelle B, Y et n ont les significations données dans la revendication 35.

57. Oligonucléotides de formule VII selon la revendication 35, caractérisés en ce qu'ils correspondent à la formule VIIb,



dans laquelle B, Y et n ont les significations données dans la revendication 35.

58. Oligonucléotides de formule VIIb selon la revendication 57, dans lesquels B représente le reste 9-adenyle et n est égal à 10.

59. Oligonucléotides de formule VIIb selon la revendication 57, dans lesquels B représente le reste cytosyle et n est égal à 6.

60. Oligonucléotides de formule VIIb selon la revendication 57, dans lesquels B représente le reste thymidyle et n est égal à 10.

61. Utilisation des oligonucléotides de formule VII, VIIa ou VIIb, en tant qu'agents de diagnostic pour la détection d'infections virales ou de maladies d'origine génétique.

62. Nucléosides de formule I, IV ou VIa ou oligonucléotides de formule VII, VIIa ou VIIb, pour utilisation dans un procédé thérapeutique pour le traitement de maladies chez des animaux à sang chaud, l'homme y compris, par inactivation de séquences d'acide nucléique dans l'organisme.

63. Composition pharmaceutique, contenant une quantité efficace d'un nucléoside de formule I, IV ou VIa, ou d'un oligonucléotide de formule VII, VIIa ou VIIb, seuls ou conjointement avec d'autres substances actives, un véhicule pharmaceutique et éventuellement des adjuvants.

64. Procédé pour la préparation d'une composition pharmaceutique selon la revendication 63, caractérisé en ce que l'on ajoute un véhicule pharmaceutique et éventuellement des adjuvants à une quantité efficace d'un nucléoside de formule I, IV ou VIa selon l'une des revendications 1 à 23, ou d'un oligonucléotide de formule VII, VIIa ou VIIb selon l'une des revendications 35 à 60, seuls ou conjointement avec d'autres substances actives.

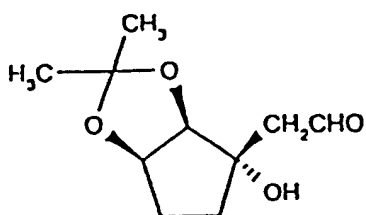
65. Procédé pour la préparation d'un oligonucléotide de formule VII, VIIa ou VIIb selon l'une des revendications 35 à 60, caractérisé en ce que l'on utilise dans la synthèse de l'oligonucléotide un composé de formule I, IV ou VIa selon l'une des revendications 1 à 23.

66. Procédé selon la revendication 65, caractérisé en ce que l'oligonucléotide comporte de 2 à 100 unités monomères.

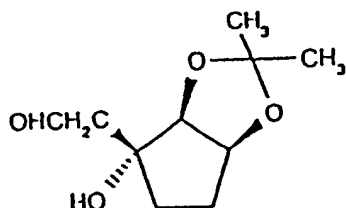
67. Procédé selon la revendication 65, caractérisé en ce que l'oligonucléotide comporte de 2 à 50 unités monomères.

68. Procédé selon la revendication 65, caractérisé en ce que l'oligonucléotide comporte de 2 à 20 unités monomères.

69. Procédé pour la préparation d'un composé de formule Va selon la revendication 26 ou de formule VIa selon la revendication 29, caractérisé en ce qu'un composé de formule H ou de formule J ou le racémique



(H).



(J).

est hydrolysé et cyclisé en présence d'acides aqueux ou d'échangeurs d'ions acides en présence d'eau.

70. Procédé pour la préparation d'un composé de formule V selon l'une des revendications 26 à 28 ou de formule VI selon la revendication 29, caractérisé en ce que, dans un composé de formule Va selon la revendication 26 ou de formule VIa selon la revendication 29, on remplace le groupe hydroxy anomère par un groupe partant X, et on introduit les groupes protecteurs R_{14} et R_{15} .